

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2005, vol 15, No 1

ニューロ・オンコロジーの会

Neuro-Oncology (Tokyo)

2005. vol 15. No 1

主題

“間脳下垂体腫瘍における現状と展望”

“悪性神経膠腫における最新の知見”

“診断・治療に苦慮した症例”

【目次】

はじめに 研究会会長 日本大学 脳神経外科 吉野篤緒

I 総説

- システム生物学から見た癌の特質と治療法 2
株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所 白石哲也

II 間脳下垂体腫瘍における現状と展望

- 下垂体部腫瘍性病変の診断における拡散強調画像の有用性
—SSFSE-DWIとADC値による検討— 8
昭和大学医学部 脳神経外科 国井紀彦 ほか

- 頭蓋咽頭腫の pituitary stalk 温存手術と転帰 18
北里大学医学部 脳神経外科 岡 秀宏 ほか

- 症候性ラトケ嚢胞の再発に関する検討 22
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘 ほか

- 非機能性下垂体腺腫術後の下垂体機能の回復 25
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘

- 内視鏡下経鼻的下垂体腺腫摘出術における Q-PAL と HP-JET の提案 28
自治医科大学 脳神経外科 小林伸行 ほか

- 間脳下垂体腫瘍に対する経鼻的摘出術の現状と展望 31
東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科 川俣貴一 ほか

- プロラクチノーマに対する Cabergoline の治療効果(第二報) 35
昭和大学 脳神経外科 飯田昌孝 ほか

III 悪性神経膠腫における最新の知見

Expression of apoptosis-related proteins in the peritumoral brain tissue	39
東京女子医科大学 脳神経外科	チェルノフ ミハイル ほか
Proton-MRS による悪性脳腫瘍の治療方針決定	46
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科	吉田泰之 ほか
Malignant astrocytoma における広範囲切除の意義	52
日本大学医学部 脳神経外科	荻野暁義 ほか
陽子線とエックス線を併用した高線量照射後における膠芽腫の病理組織学的変化	56
筑波大学 脳神経外科	佐藤允之 ほか
遺伝学的診断に基づいた神経膠腫の化学療法	61
慶應義塾大学 脳神経外科	廣瀬雄一 ほか

IV 診断・治療に苦慮した症例

Multicentric に発生した glioblastoma の一例	64
帝京大学溝口病院 脳神経外科	饒波正博 ほか
小児脳幹部悪性グリオーマの一例	67
旭川医科大学 脳神経外科学講座	程塚 明 ほか
頭蓋内 peripheral type-primitive neuroectodermal tumor(pPNET)に対する放射線化学療法の経験	72
杏林大学医学部 脳神経外科	田中雅樹 ほか
Glomus tumor の手術例	77
自治医科大学 脳神経外科	五味 玲 ほか

はじめに

この度、第29回ニューロ・オンコロジーの会のお世話を日本大学 脳神経外科で担当させていただきましたことは、大変光栄な事と感じております。私自身がこの会に参加させて頂くようになったのは、第7回の本会で発表させて頂いてからです。当時、九段下の日本化薬の会議室で行われていたものと記憶しております。それから10年以上たつ本日、快適な新たな会場でこの会を催すことができ、私なりに感慨深いものがあります。貴重な機会を与えて頂きました久保長生先生をはじめとする世話人の先生方に心より感謝申し上げます。

今回の主題は①間脳下垂体腫瘍における現状と展望、②悪性神経膠腫における最新の知見、③診断・治療に苦慮した症例とさせて頂きました。主題①は、今までに本会では取り上げられていなかったテーマでした。皆さまと議論し、現在のコンセンサスを共有したいとの思いから取り上げさせて頂きました。8題のご発表があり、多くの議論とともに多くのことを学ばせて頂きました。一聴衆としてこの場をお借りして深謝いたします。主題②は、本会の永遠のテーマといっても過言ではない悪性神経膠腫についてとさせて頂きました。ここ30年間、治療成績は横ばいといってもいい状況が続いています。早急な更なる進歩のために、皆さまと共に出来るだけ早く情報を共有し、議論をすることが重要であるとの思いからテーマとさせて頂きました。さらに粘り強く取り組んでいかなければとの思いを強くしましたが、今後の進歩・発展に役立てば幸いです。恒例の主題③では、各施設より大変興味深い貴重な症例のご提示を頂きました。

特別講演は、株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所の白石哲也先生に「癌のシステムバイオロジー」と題しご講演を賜りました。白石先生は皆さまもご存知のように、昨年3月まで佐賀医科大学にて脳神経外科医として脳腫瘍を中心に研究されておられました。現在、先生が研究の手法として用いている、ネットワーク理論やコンピュータシミュレーション技術などにより解析・検討する、システム生物学を限られた時間内にもかかわらずわかりやすく解説頂きました。ひとつの新しい方向性を示唆する内容であったのではないのでしょうか。

今回、全体として18題の演題に絞らせて頂きました。ご発表頂けなかった先生方には深くお詫びいたします。また、会員の皆さまのご協力と座長の先生方のご尽力により、限られた時間のなかで要点を押さえた議論ができたことに御礼申し上げます。本研究会が脳腫瘍研究の牽引役としてさらに発展し、脳腫瘍の治療に貢献できることを切望してやみません。最後に、大役を一任頂き応援して下さい片山容一教授に心より感謝申し上げます。

第29回 ニューロ・オンコロジーの会
世話人
日本大学 脳神経外科 吉野篤緒

システム生物学から見た癌の特質と治療法

Treatment strategies for cancer based on systems biological characteristics

株式会社 ソニーコンピュータサイエンス研究所

白石 哲也

【要旨】

マイクロアレイ技術により網羅的なオーミックデータが得られるようになり、そこから生命の仕組みを考察する発見科学が隆盛しているが、生命のシステムの理解には未だ不十分である。システム生物学は、ネットワーク理論やコンピュータシミュレーション技術などにより、生命を構成する分子「モノ」とそのダイナミクス「コト」を解析することを目的としている。癌には増幅や欠失などのゲノム異常が認められるが、これを種の進化の際に認められるゲノム変化のアナロジーと捉えれば、進化する生物が持つロバストネス(頑健性)が癌にも認められることが推測される。事実癌はredundancy, diversity, feedback, modularity, decouplingなどのロバストなシステムが持つ特徴を備えている。その特徴から癌の治療には多くのシステムを同時に制御してシステムを一定方向にそそぐ、最後にシステムのアキレス腱となっている蛋白質あるいはサブシステムを標的とする治療法を加えるという戦略が有効であると考えられる。またネットワーク理論からは生体分子ネットワークはスケールフリーネットワークの特徴(ハブの存在、べき分布、スモールワールド、蝶ネクタイ構造)を有しているため、蝶ネクタイ構造の芯となるハブ蛋白質(あるいはサブシステム)が治療標的分子候補に挙げられる。

【はじめに】

2005年4月23日にトレンドマイクロ社製のウイルスバスターというウイルス対策ソフトの更新ファイルの影響で、報道機関、公共交通機関そして官公庁のコンピュータがシステム障害を起こした。原因は更新ファイルの配布前に必要とされている検査がなされていなかったという、人為的ミスであった。高度にネットワーク化され頑健なシステムを構築していても、思わぬところにアキレス腱となる脆弱性が存在することが再認識された。

さらにその2日後の4月25日にはJR福知山線の列車脱線事故が起きた。このJR史上最悪の事故の原因

は、原稿執筆時には完全に解明されてはいないが、少なくとも高度に組織化された運行表に合わせるために、無理をして列車のスピードを上げた人為的ミスの可能性が指摘されている。

このように高度に組織化されたシステムでも、意外に単純な要因が複数加わることで一気にシステムが崩壊するという脆弱な面が存在する。このシステムの脆弱性を克服するために多くのシステム理論が提唱され、ネットワーク分析手法が開発されてきた。この理論を最も複雑なシステムである生物の理解に応用したのが、システム生物学である。システム生物学が扱う分野は生命現象及び生物全般にわたっているが、本稿では特に癌に焦点を絞って概説する。

【計算生物学の誕生】

癌の発生原因は複数の遺伝子異常の経時的蓄積であると考えられている。したがって、出来るだけ多くの遺伝子あるいはその産物の性状を調べることは臨床的に重要である。ヒトゲノムプロジェクトのために開発された網羅的解析法は遺伝子(ゲノム)にとどまらず、RNA(トランスクリプトーム)、蛋白質(プロテオーム)そして代謝産物(メタボローム)など複数のレベルで行われてきている。これらの網羅的解析によって得られたデータをオーミックデータと呼んでいる。

オーミックデータをコンピュータで解析し、その奥に潜んでいる法則やデータの特徴を抽出するために、バイオインフォマティクス(bioinformatics)と総称される多くの技法が開発されている。それに対してシステム生物学(systems biology)は分子レベルの情報(「モノ」)のみならず、それと生体ネットワークとの動的な関連性(「コト」)をシミュレーションやネットワーク理論から解明するために生まれた学問である。その思考の方向性は前者が帰納的であり、後者は演繹的であるといえる。

またシステム生物学はすでに形成されたシステムの分析や設計論が中心であるのに対し、複雑系生物学(complex systems biology)はシステムの「系としての

あり方」すなわち構造過程を自己組織化論や複雑系の概念からアプローチする学問である¹⁾。これら三つはいずれもコンピュータを駆使して生命現象を解析するという共通点があるため、大きく計算生物学 (computational biology) と呼ばれている²⁾。

【新しい生物種としての癌】

1) 癌のゲノム異常と進化

Rasnickら³⁾は癌は遺伝子変異などの小さな異常によってではなく、ゲノム単位の大きな変異によって生じていると推測し、それはあたかも自分の身体に生じた新たな生物種とみなすことができるとの仮説を発表した。確かにほとんどすべての癌で遺伝子異常のみならず染色体単位の欠失、倍加、逆位などのゲノム変化が認められる。また癌は無制限な細胞増殖能や組織浸潤・転移能など、正常細胞にはない新しい表現型を獲得しており、これはある一面から見ると“進化した”とも見る事が出来る現象である。

環境の変化に対応して進化してきた生物種は、先祖に比べて頑健性 (robustness) を獲得している。この頑健性は進化する複雑なシステムが持つ基本的な特徴とみなされている。癌もゲノムや遺伝子の変異が蓄積するにつれて、低栄養、低酸素、そして抗癌剤などに対してより頑健性を持ったシステムとなり、これが癌の根治を難しくしている最大の要因であると考えられる。

2) 癌に頑健性をもたらす機序

Kitano^{4,5)}はrobustnessもたらすメカニズムとして①negativeおよびpositive feedbackを中心としたシステム制御機構 (system control)、②構成要素の冗長性 (redundancy) とシステムの多様性 (diversity) による安全装置構造 (fail-safe mechanism)、③モジュラー構造 (modularity)、および④システムに変異が生じたときにその機能発現を隠す緩衝性 (decoupling) を提唱している。(図1)

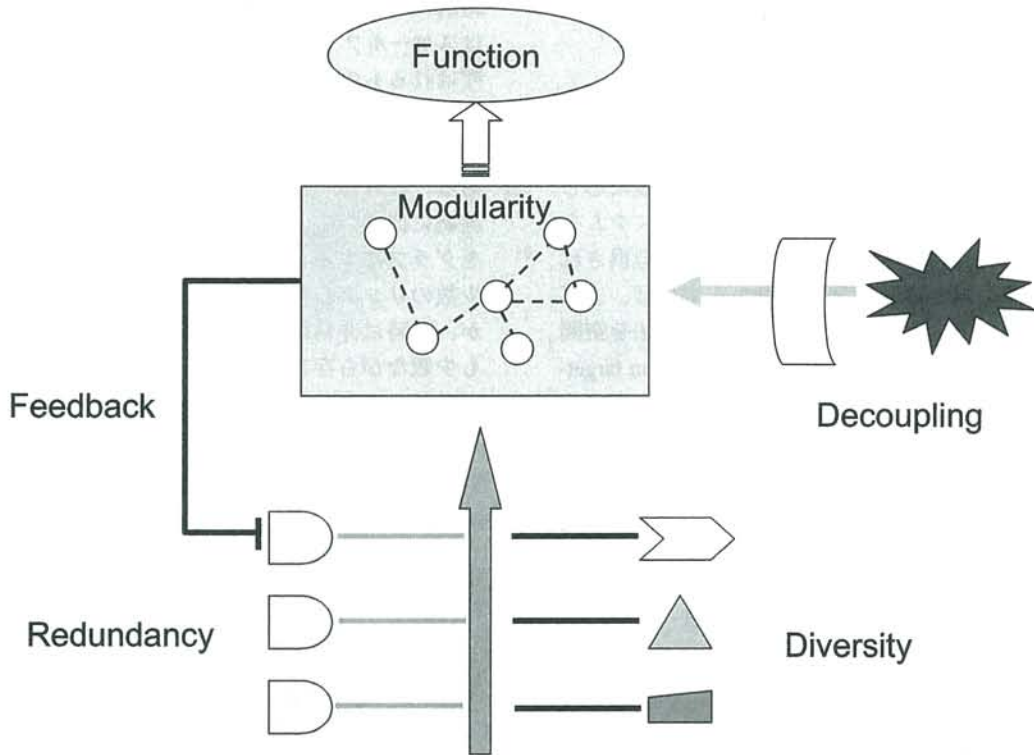


図1 癌にロバストネスを与える分子機序。文献10)より改変引用。

環境の激変時にシステムの安定性を保つnegative feedbackと生存に有利な環境が整ったときにシステムを大きく変動させるためのpositive feedbackはシステム制御機構の中で中心的な働きをしている。P53-MDM2 negative feedbackシステムは発癌物質や放射線

などで障害されたDNAを修復するシステムにおいて中心的役割を果たすが、多くの癌でこのシステムに異常が認められる⁶⁾。そのためシステムの安定性は損なわれ、際限ない増殖の方向へシステムのダイナミクスが大きく動いている。

しかし癌においてはシステムを構成する要素や下位システムに不具合が生じて、それがシステム全体に及ばないようにする安全装置構造 (fail-safe mechanism) が発達している。遺伝子増幅などによる要素数の増加や、変異蛋白質による新たなシステムの多様性の獲得などによってその構造が強固になっている。

また一旦多様なシステム構造が作られると、それをモジュールとして一つの単位にまとめて保持し、環境の変化に応じてそれらを組み合わせて活用することで、非常に柔軟で多様な表現型を示すことが出来る。

以上は新しいシステムの獲得による利点であるが、一般的により高度なシステムを作るときには、利点以上に多くの問題点が生じる。それが有害な作用をシステムにもたらさないように、変化した遺伝情報を表現型に結び付けられないようにする緩衝作用 (genetic buffering または decoupling) が存在する。例えば発現した異常蛋白質を他の蛋白質と結合させないようにする heat shock protein (HSP) 系⁷⁾や、不用になった蛋白質を除去するためにユビキチン-プロテアソーム系⁸⁾などが緩衝作用を司っている。

3) システム標的療法の提唱

このように頑健で多様な性質を示す癌に対しては、最近開発されてきている単一分子を標的とする分子標的療法⁹⁾では、あたかも不適切な抗生剤治療に応じて耐性菌が出現するように、より頑健なシステムを持つ癌細胞に“進化”させてしまう可能性が危惧される。上記のシステム生物学的観点からすれば、まずシステムを標的とし、異なる治療剤や治療法を空間的および時間的に組み合わせて (multi-system targeting)、癌細胞集団の冗長性および多様性を減少させることで安全装置を解除し、最後に均一化したシステ

ムの制御機構を一気に制圧するために、分子標的療法剤などを投与するという治療戦略が望ましい¹⁰⁾。

【複雑なシステムのネットワーク】

1) スケールフリーネットワークの特徴

ゲノムプロジェクトによりヒトの蛋白質の種類は3万数千と推定され、ハエなどの下等な生物と比べると意外に少ないことが議論を呼んだ¹¹⁾。しかしそれらの蛋白質が作るネットワークの組み合わせは天文学的数字に上ることから、生物の複雑性は要素である分子の数ばかりでなく、要素が作るネットワークの複雑性によるのではないかと考えられている。

ネットワークは要素としてのノードとそれを結ぶリンクからなる¹²⁾。ノードとリンクの関連性から見てネットワークの構造は大きく二つに分類される¹³⁾。一つ目はランダムネットワーク (Random Network) と呼ばれるもので、ノードにつながっているリンクの数は平均的で、ずば抜けて多いものや少ないものはほとんどない。これは全国の都市 (ノード) を結ぶ幹線道路網 (リンク) をイメージすると理解しやすい。二つ目はスケールフリーネットワーク (Scale-free Network) と呼ばれるもので、ほとんどのノードには1つか2つのリンクしか存在していないが、わずかなノードには大量のリンクが存在しているようなネットワークである。これはハブ空港に路線が集中している航空路線網に似ている。前者ではリンクの数とノードの数をグラフにすると釣り鐘型の曲線になるが、後者は少数のリンクしか持たないノードは非常に数が多いが、同時に非常に多くのリンクを持っているノードも少数ながら存在しているという曲線になり、ノードとリンクの分布を両対数目盛り上に描くと直線になるのが特徴である。(図2)

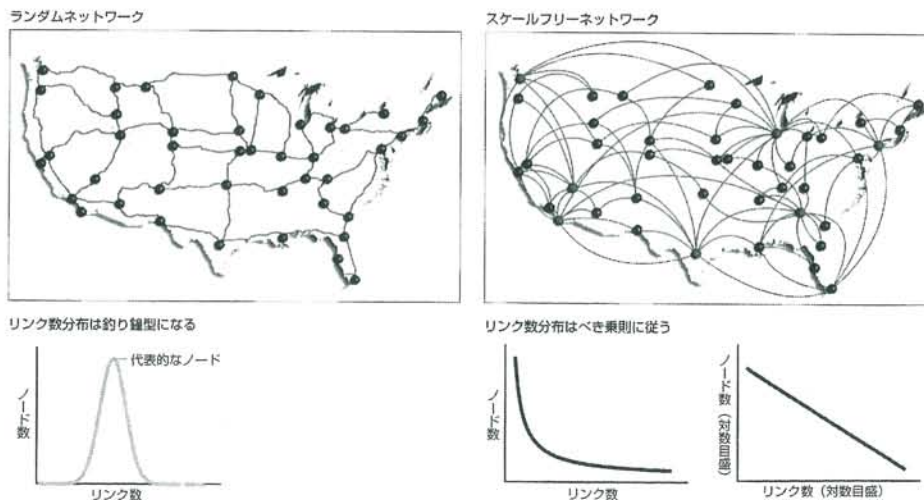


図 2

ランダムネットワークとスケールフリーネットワークの特徴。文献13)より許可を得て引用。

図3Aは分子の性質がよく解明されている10991個のヒト蛋白質を選別し、それらのリンクをPathway Assist (Ariadne Genomics 社)にて表したものである。そのリンク数とノード数の分布を両対数グラフ上にプロットすると図3Bのように直線状に並び、ヒト蛋白質ネットワークはスケールフリーネットワークの特徴を有していると考えられる。

スケールフリーネットワークはノードの数が増えながら成長するネットワークにおいて、後から加わるノードがリンク数の多いノードにより繋がりがやすいという優先的選択が起きた場合に形成されるネットワークであることが分かっている。大腸菌の代謝ネットワークではリンクの多い分子ほど進化の過程で古くから存在しているものが多いことが報告されている¹⁴⁾。

スケールフリーネットワークは際立った4つの特徴を持っている¹⁵⁾。その一つ目はハブの存在である。ごく少数のノードが非常に多くのリンクを持っている。

二つ目は文字通りスケールに依存しないことである。すなわちスケールの小さい部分や、大きい部分だけを取り出してみても、同じ性質が観察される。19世紀のイタリアの経済学者パレートがイタリアの国富の80%は20%の金持ちに集中していることを80-20ルールと表現した¹⁶⁾。この20%の金持ちだけに限って調べると、80%の金持ちの富は20%の超金持ちに集中している。この性質は生体分子ネットワークの構造でも認められる。

三つ目は離れているノードでも短い距離で繋がっている現象でスモールワールド (small world) と呼ばれている。図4は先ほどの分子ネットワークのノードを任意に選択し、そこからリンクを張っているノードを選択させたものである。1,2回目は少ない数のノードしか選択されていないが、わずか4,5回目ではほとんどのノードが選択されている。このことから一つの分子でも全体に大きな影響を与えうることが理解できる。

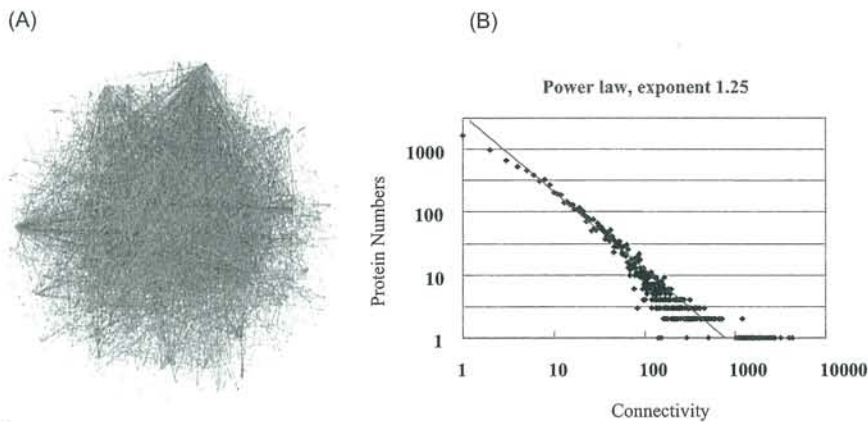


図3 ヒト蛋白質ネットワークはスケールフリーネットワークの特徴がある。

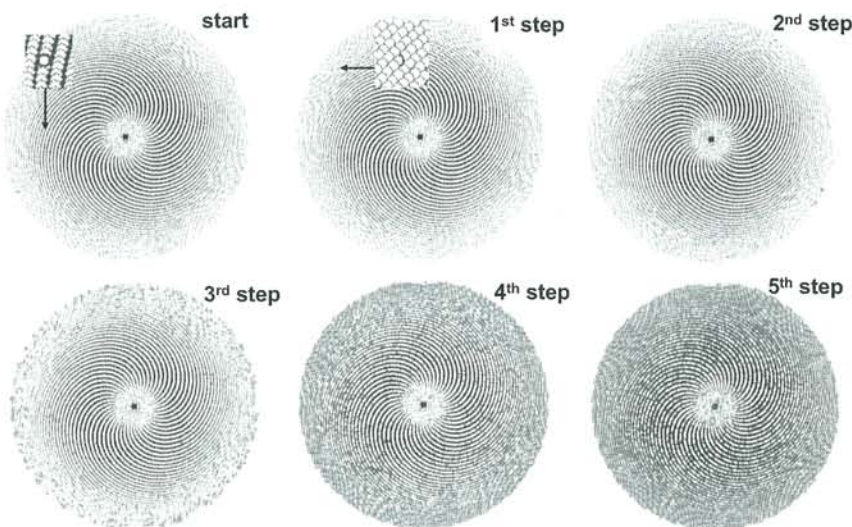


図4 ヒト蛋白質ネットワークはスモールワールドである。

四つ目は蝶ネクタイ構造 (bow-tie structure) である。これはハブの存在とも関連するが、ネットワークの情報の流れを見ると、大部分の入力が中心のコアに集まり、そこから大部分の出力が出ている。これはインターネットの巨大なネットワーク構造の解析で明らかにされたことであるが、生体分子ネットワークでも同様な構造が存在することが推定される。図5は血管新生に関与する約400の蛋白質を情報の流れに従って表したものである。中央に情報が集中するセントラルコアがあり、その左側にコアを入力とする蛋白質、右側にコアからの出力を受ける蛋白質がある。またセントラルコアを修飾する分子や、セントラルコアを経由しないで出力から直接入力に流れるトンネルや、これらと全くリンクされていない孤独な蛋白質も少数存在する。今後はこのような情報の流れを考慮した遺伝子解析が重要であると思われる。

2) ネットワーク理論に基づいた癌の治療法

二つのネットワークは障害が起きたときの頑健性に大きな違いがある。ランダムネットワークは多数のノードに偶発的な障害が起きれば、システムは孤独な蛋白質に分断される。これに対してスケールフリーネットワークはほとんどのノードは少数のリンクしか持たないために、偶発的な障害に対しては非常に強い。これは生体分子に偶発的な強い侵襲を与える自然環境で生きなくてはいけない生命体にとっては都合が良い。しかし、ハブが組織的に集中攻撃されると、簡単に崩壊してしまう。(図6)

このことから癌細胞のシステムに特異的に強い影響を与えるハブ蛋白質群が同定できれば、非常に強力な標的となりうる。また逆にp53のように癌細胞で障害されているハブ蛋白を正常化することも治療戦略上重要である。

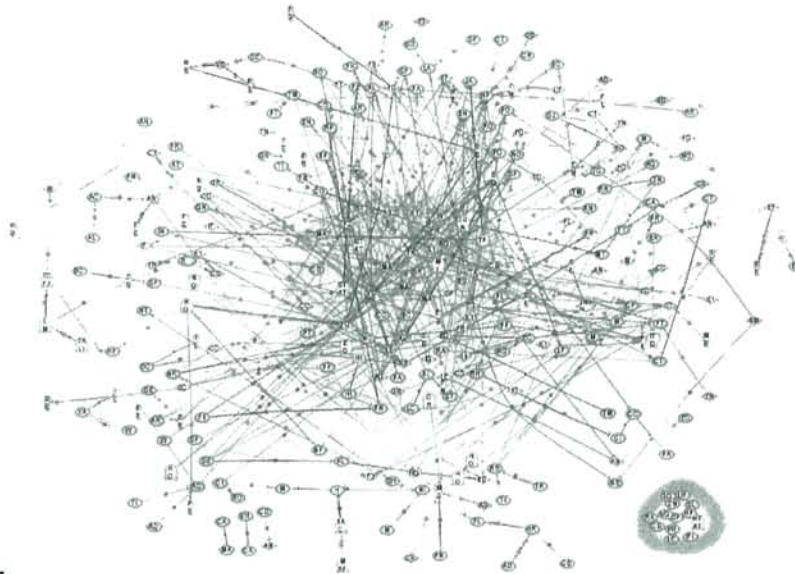


図5
ヒトの血管新生に関与する分子ネットワークは蝶ネクタイ構造をとる。

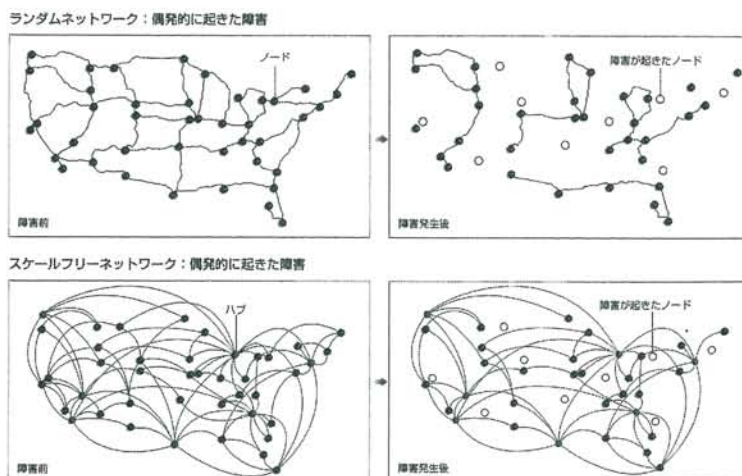


図6
スケールフリーネットワークはハブへの意図的な攻撃に弱い。文献13)より許可を得て引用。

【おわりに】

本稿はノードを蛋白質として論じてきたが、もっと基盤をなすレベルにはATPや糖などの代謝産物がある。また上位レベルには細胞小器官や細胞、そして組織、器管へと繋がるノードが存在している。癌組織においては癌幹細胞がハブである可能性が高い。近い将来、癌幹細胞の分子ネットワークのハブを組織的に攻撃できる治療法を確立したいと考えている。

【文献】

- 1) 田中 博：生命と複雑系, 培風館, 2002
- 2) Kitano H : Computational systems biology. Nature 420 : 206-210, 2002
- 3) Duesberg P, Rasnick D : Aneuploidy, the somatic mutation that makes cancer a species of its own. Cell Motil Cytoskeleton 47 : 81-107, 2000
- 4) Kitano H : Biological Robustness. Nature Rev Genet 5: 826-837, 2004
- 5) Kitano H : Cancer as a robust system ; implications for anticancer therapy. Nature Rev Cancer 4 : 227-235, 2004
- 6) Bond GL, Hu W, Vevine AJ : MDM2 is a central node in the p53 pathway : 12 years and counting. Curr Cancer Drug Targets 5 : 3-8, 2005
- 7) Wegele H, Muller L, Buchner J : Hsp70 and Hsp90 – a relay team for protein folding. Rev Physiol Biochem Pharmacol 151 : 1-44, 2004
- 8) Burger AM, Seth AK : The ubiquitin-mediated protein degradation pathway in cancer : therapeutic implications. Eur J Cancer 40 : 2217-2229, 2004
- 9) 白石哲也、田淵和雄：癌分子標的治療薬の開発の現況と脳腫瘍治療への応用。脳神経外科31, 365-381, 2003
- 10) 白石哲也：ロバストシステムとしての癌とシステム生物学。バイオテクノロジージャーナル1, 66-72, 2005
- 11) Wolfsberg TG, McEntyre J, Schuler GD : Guide to the draft human genome. Nature 409, 824-826, 2001
- 12) 安田 雪：ネットワーク分析。新曜社, 1997
- 13) A.L.バラバシ、E.ボナポー：世界の“なせ”を読み解くスケールフリーネットワーク。日経サイエンス33 : 34-45, 2003
- 14) Wuchty S : Scale-free behavior in protein domain networks. Mol Biol Evol 18 : 1694-1702, 2001
- 15) アルバート＝ラズロ・バラバシ：新ネットワーク思考～世界のしくみを読み解く～。NHK出版, 2002
- 16) リチャード・コッチ：人生を変える80対20の法則。TBSブリタニカ, 1998

下垂体部腫瘍性病変の診断における拡散強調画像の有用性 ～SSFSE-DWIとADC値による検討～

Usefulness of SSFSE-DWI and ADC map in differential diagnosis for pituitary lesions

昭和大学医学部 脳神経外科

国井 紀彦、阿部 琢巳、泉山 仁、飯田 昌孝、
松本 浩明、小林 信介、和田 晃、今泉 陽一、藤島 裕文、桑名 亮輔

【はじめに】

最近、拡散強調画像(Diffusion weighted MR image ; DWI)の脳腫瘍や頭蓋内嚢胞性疾患の鑑別診断における有用性が示されている^{4,5,8,10,15}。拡散強調画像は通常、EPI(Echo planer imaging)法により撮像されるが、EPI法による拡散強調画像(EPI-DWI)は、脳実質と骨の磁化率差によるアーチファクト(磁化率アーチファクト)を受けやすく、下垂体付近をはじめとする頭蓋底部では病変の描出が困難である。

当施設では以前より下垂体付近の腫瘍性病変の診断にSingle-shot 高速SE(single-shot fast spin-echo ; SSF SE, half-Fourier single-shot turbo spin-echo ; HASTE)法による拡散強調画像^{7,9,11}(SSFSE-DWI)を用いており、

これまでもその有用性について報告してきた^{2,3,6}。このシーケンスによるDWIは、通常のEPI-DWIに比べて磁化率アーチファクトの影響が少なく、トルコ鞍内病変等も描出が可能である^{2,3,6}。

Fig.1aに通常のEPI法、Fig.1bにSSFSE法によるDWIを示すが、SSFSE-DWIが頭蓋底部の病変の描出に優れることがわかる。

ただしSSFSE-DWIは他のシーケンスに比べS/N比が低く、画像解像度が悪いため、単独では病変の評価が困難とされてきた¹。このため最近ではこれにADC(apparent diffusion coefficient ; みかけの拡散係数)値による数値的評価を加えた検討を行っており、今回、その有用性について報告する。

Fig.1a

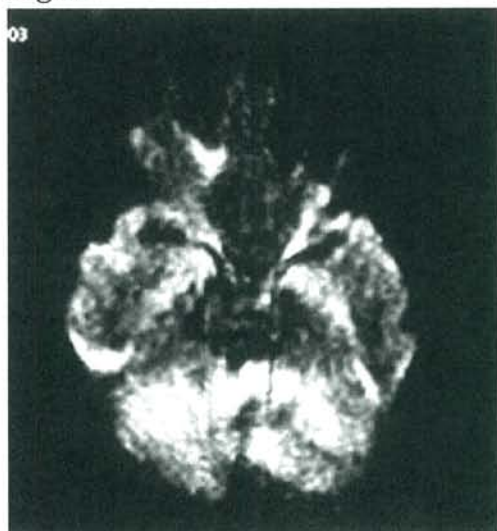


Fig.1b



【対象と方法】

対象は2001年5月から2004年4月まで当科で経験し、手術により病理組織的に診断された下垂体部腫瘍性病変48例をretrospectiveに検討した。

内訳は充実性下垂体腺腫28例、嚢胞性下垂体腺腫5例、ラトケ嚢胞10例、頭蓋咽頭腫5例である。

MRIの機種はGE製Signa Horizon Lx 1.5Tで、撮像条件はFOV = 24 x 24cm, 128 x 128matrix, 4mm thick slice with 0.8mm interslice gap, TR/TE=5000/5.2msec, NEX 4, b value = 1000s/mm², coronal or sagittal sectionで、全例で術前に3方向からの傾斜磁場 (motion probing gradient; MPG) によるisotropic DWIを撮影した。

撮像後、画像dataをoff-line workstation上に読み込んだ上で画像解析ソフトを用い、Stejskal-Tanner¹⁴⁾の式 ($\log Sx/S* = -b Dxx$) に基いて、各pixel毎ADC値を平均拡散能 (mean diffusivity) としてもとめる方法でADC計算画像 (ADC map) を作成した。画像解析ソフトとしてAJS Dr.View/LINUXを使用した。

次に関心領域 (ROI) を病変の中心にとりADC値を測定した。比較のため、各症例毎に正常白質のADC値も測定し、その比 (relative ADC; rADC) をとることにより基準化した。

【結果】

この方法により得られた正常白質のADC値は0.71から0.85 (単位:10⁻³mm²/sec)、脳脊髄液のADC値は2.32から3.02という結果であり、結果についてはほぼ信頼に足るものと思われた。

以下、ADC値の測定結果と各疾患につき代表的症例の画像を供覧する。

①下垂体腺腫

Fig.2は36才男性のAcromegalyの症例。ガドリニウム造影T1強調画像 (Fig.2a) で腫瘍は比較的均一に造影効果が認められ、T2強調画像 (Fig.2b) ではisoからややhigh intensityを示した。SSFSE-DWI (Fig.2c) では、腫瘍はほぼ等信号に描出された。ADC map (Fig.2d) では、腫瘍はやや低信号に描出され、Fig.3のごとく腫瘍中心部にROIをとると、ADC値は平均で0.86 (単位:10⁻³mm²/sec以下単位略) とほぼ正常白質に近い値を示した。

Table 1に充実性下垂体腺腫28例でのADC値・rADCの測定結果まとめを示す。

充実性の下垂体腺腫はSSFSE-DWIでは等からやや高信号、ADC mapでは、やや低信号に描出されることが多く、ADC値は0.50から1.60と、数値に幅が認められ、平均ADC値は0.86、rADCは1.04と正常白質にほぼ近い値であった。

Fig.2a



Fig.2b



Fig.2c

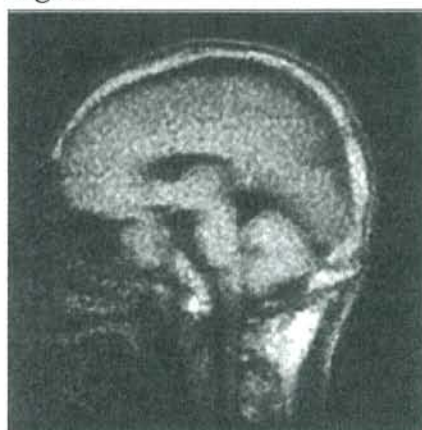
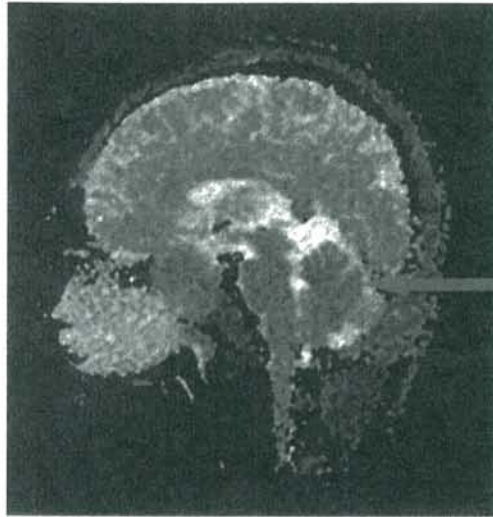


Fig.2d



Fig.3

36 y.o M Pituitary adenoma



data (unit) \ ROI (area)	2 (113[pixels])
mean ([mm ² /sec])	0.00086
min ([mm ² /sec])	0.00000
max ([mm ² /sec])	0.00183
total counts ([mm ²	0.09771
S.D ([mm ² /sec])	0.00050
COV. (Nothing)	57.63523
volume (cc)	0.47672

Table 1

症 例	平均ADC 值(mm ² /sec)	rADC
68/M	0.00052	0.73
80/M	0.00076	0.81
36/M	0.00086	1.06
60/F	0.00106	1.36
51/M	0.00114	1.48
34/M	0.00160	2.08
49/M	0.00059	0.71
24/M	0.00072	0.91
76/M	0.00077	0.89
65/F	0.00103	1.29
19/F	0.00109	1.31
39/F	0.00083	0.98
65/M	0.00091	1.17
42/F	0.00069	0.84
71/M	0.00080	0.88
80/M	0.00081	0.94
56/M	0.00055	0.67
72/F	0.00087	0.99
52/M	0.00106	1.25
30/F	0.00062	0.74
33/F	0.00050	0.63
70/M	0.00114	1.28
39/M	0.00097	1.15
58/M	0.00105	1.28
53/F	0.00096	1.14
35/M	0.00056	0.66
31/M	0.00075	0.88
60/M	0.00100	1.10
ADC · rADC 平均值	0.00086	1.04

当科で以前に測定した悪性脳腫瘍のADC値をFig.4に示すが、下垂体腺腫のADC値が低いことがわかる。次に下垂体卒中の診断に有用であった症例を提示する。

Fig.5は34才の男性で、突然の右眼の奥の痛みで発症したNon-functioning adenomaの症例。

腫瘍はCT上はiso densityで高吸収域は認められず (Fig.5a)、T1強調画像 (Fig.5b) ではlowから一部high intensityで造影効果はほとんど認められず、T2強調画像 (Fig.5c) ではhighから一部low intensityであった。

この腫瘍はSSFSE-DWI (Fig.5d) ではやや低信号に描出されたが、内部に著明な高信号域が認められた。

この高信号域にROIをとりADC値を求めると (Fig.6)、ADC値は 0.58 ± 0.17 と、腫瘍の他の部位に比べて著明な低値を示し、腫瘍内出血を起しているものと考えられた。この症例は実際の術中所見でも腫瘍内出血が確認されている。

下垂体腺腫内の出血のADC値についてであるが、当科でこれまで発症から2ヶ月以内の亜急性期にSSFSE-DWIが撮影された3例では、平均ADC値が0.56、発症から2ヶ月以後の慢性期に撮影された1例では2.40という結果であった (Fig.7)。

このことから下垂体卒中の出血時期の推定にもADC値が有用ではないかと当科では考えている。

Fig.4

- ・ 充実性下垂体腺腫：
SSFSE-DWI：等からやや高信号
ADC map：やや低信号が多い
ADC 値：0.50–1.60, 平均 $0.86 (\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec})$,
平均 rADC 1.04
- ・ 当科で以前に測定した悪性脳腫瘍の平均 ADC 値：
Glioblastoma 1.26
Metastatic brain tumor 1.38
Malignant lymphoma $0.78 (\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec})$

Fig.5a

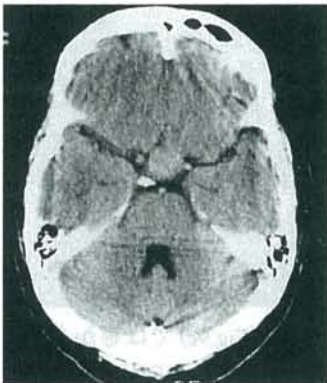


Fig.5b

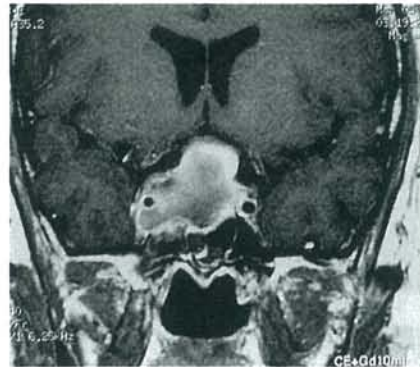


Fig.5c

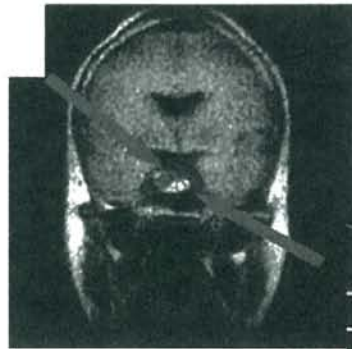


Fig.5d



Fig.6

ROI data (unit)	1 (112[pixels])
mean ([mm ² /sec])	0.00160
min ([mm ² /sec])	0.00101
max ([mm ² /sec])	0.00216
total counts ([num ²)	0.17887
S.D ([mm ² /sec])	0.00023
COV. (Nothing)	14.41243
volume (cc)	0.47252



ROI data (unit)	1 (41[pixels])
mean ([mm ² /sec])	0.00058
min ([mm ² /sec])	0.00038
max ([mm ² /sec])	0.00108
total counts ([num ²)	0.02380
S.D ([mm ² /sec])	0.00017
COV. (Nothing)	29.86188
volume (cc)	0.17297

Fig.7

腺腫内出血の ADC 値

- ・発症から2ヶ月以内の亜急性期に撮影された3例
平均 ADC 値 : $0.56 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$
- ・発症から2ヶ月以後の慢性期に撮影された1例
ADC 値 : $2.40 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$

② 嚢胞性疾患

Fig.8はSIADHで発症した38才のラトケ嚢胞の症例。ガドリニウム造影T1強調画像(Fig.8a)で、嚢胞壁に造影効果が認められ、嚢胞内はisoからlow intensity、T2強調画像(Fig.8b)ではhighで一部がiso intensityであった。

この症例はSSFSE-DWI(Fig.8c)では、脳脊髄液に近い低信号を示した。ADC map(Fig.8d)ではやはり脳脊髄液に近い高信号であり、中心部の平均ADC値は2.16と、やはり脳脊髄液に近い高値を示した。

Fig.9は乳汁分泌と月経困難にて発症した29才女性の頭蓋咽頭腫の症例。

ガドリニウム造影T1強調画像(Fig.9a)で嚢胞壁が造影され、内部はlow intensityであり、T2強調画像(Fig.9b)で腫瘍はhighから一部iso intensityを示した。この

腫瘍はSSFSE-DWI(Fig.9c)では等から一部やや高信号に描出された。ADC map(Fig.9d)では腫瘍は正常白質よりもやや高信号を示し、ADC値は1.32と正常白質よりもやや高値を示した。

嚢胞性病変の画像所見のまとめをTable 2に示す。

ラトケ嚢胞はSSFSE-DWIで全例低信号に描出され、特に10例中5例で脳脊髄液に近い低信号であり、ラトケ嚢胞の拡散強調画像上の特徴と考えられた。

これに対して頭蓋咽頭腫はSSFSE-DWIで低信号になることはなく、等からやや高信号に描出された。また嚢胞性下垂体腺腫はSSFSE-DWI上、等から低信号に描出された。

Table 3に嚢胞性疾患20例のADC値・rADCの測定結果まとめを示す。

Fig.10はこの結果をグラフにしたものである。

ラトケ嚢胞の平均ADC値は2.15、頭蓋咽頭腫の平均ADC値は1.44で、両者の間には、Mann-WhitneyのU検定による検定上の有意差($p < 0.05$)が認められ、ADC値による両者の鑑別が可能と考えられた。

一方、嚢胞性下垂体腺腫のADC値は1.94-2.51の範

囲で平均2.25であった。

ラトケ嚢胞と嚢胞性下垂体腺腫とではADC値に有意な差は認められず、ADC値からの鑑別はできなかつた。しかしSSFSE-DWIの原画像所見の違いや、他の画像所見を合わせれば両者の鑑別が可能であった。

Fig.8a

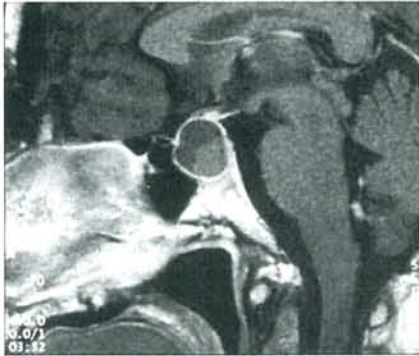


Fig.8b

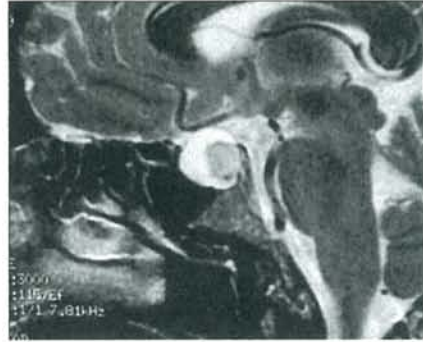


Fig.8c



Fig.8d



Fig.9a



Fig.9b



Fig.9c



Fig.9d

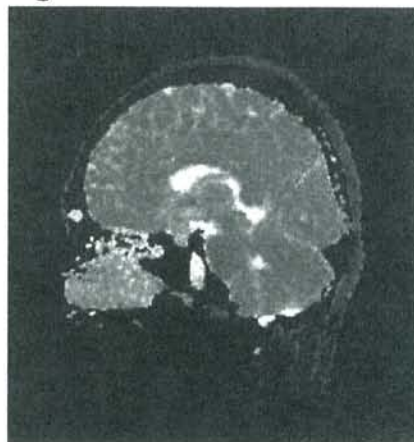


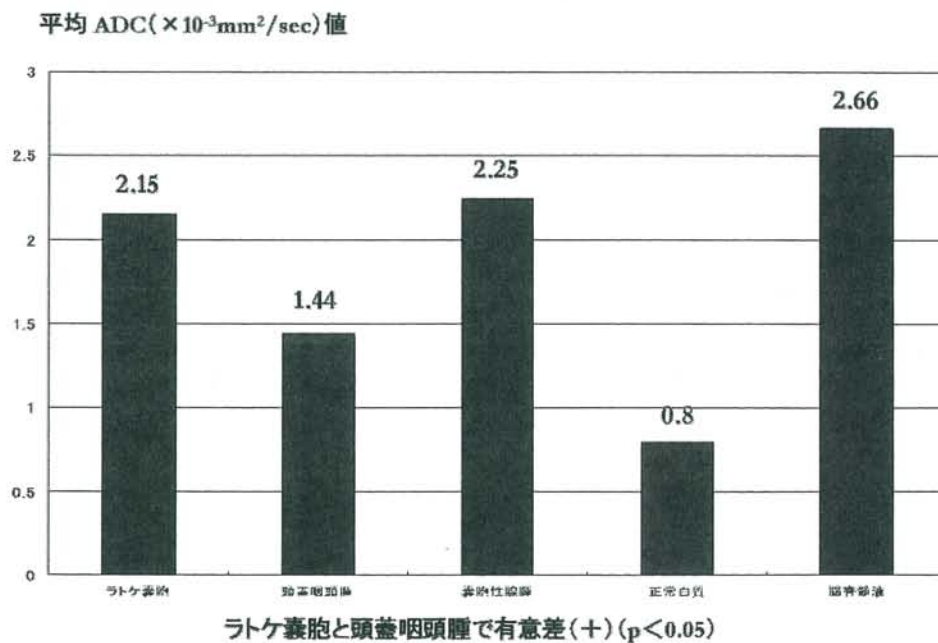
Table 2

症 例	T1	T2	DWI	ADC map	囊胞内容液
Rathke's cyst 10 例					
74/F	low	high	very low	high	water-like
34/F	low	high	low	high	mucinous-like
56/M	high	sl.high	very low	high	yellow green elastic mass
56/F	sl.high	iso	low	high	white yellow
38/F	low	high一部 iso	very low	high	yellow fluid
42/M	low	high	sl.low	high	water-like
72/F	high	sl.high	low	high	mucinous-like
71/F	low	sl.high	very low	high	water-like
78/F	iso	high	low	high	white jelly-like
70/F	low	high	very low	high	white jelly-like
Craniopharyngioma 5 例					
69/F	sl.low	high	sl.high	iso	motor oil-like, cholesterin +
52/M	sl.low	low一部 high	iso	sl.high	mucinous-like
29/F	low	high一部 iso	iso	sl.high	motor oil-like, cholesterin +
4/M	low	high	iso	sl.high	
9/M	high	very high	iso	high	water-like, cholesterin +
Cystic pituitary adenoma 5 例					
62/F	low	high	sl.low	high	xanthochromic fluid
38/M	sl.low	high	low	high	water-like
27/F	high	high	iso	high	yellow green fluid
43/F	sl.low	high	sl.low	high	dark orange fluid
70/F	low	high	low一部 iso	high	water-like

Table 3

症 例	平均 ADC 値(mm ² /sec)	rADC
Rathke's cleft cyst 10 例		
74/F	0.00248	3.06
34/F	0.00214	3.01
56/M	0.00209	2.52
56/F	0.00167	2.17
38/F	0.00216	2.63
42/M	0.00221	2.6
72/F	0.00160	1.95
71/F	0.00248	3.18
78/F	0.00223	2.53
70/F	0.00247	2.55
ADC・rADC 平均値	0.00215	2.62
Craniopharyngioma 5 例		
69/F	0.00118	1.48
52/M	0.00137	1.71
29/F	0.00132	1.61
4/M	0.00125	1.37
9/M	0.00209	2.13
ADC・rADC 平均値	0.00144	1.66
Cystic pituitary adenoma 5 例		
62/F	0.00223	2.75
38/M	0.00219	2.61
27/F	0.00238	2.98
43/F	0.00194	2.48
70/F	0.00251	2.82
ADC・rADC 平均値	0.00225	2.73

Fig.10



【考察】

Single-shot 高速SE法はハーフ・フーリエ法を併用し、1回のRF励起で全ての位相エンコードを終了する撮像法であり、これによる拡散強調画像、SSFSE-DWIは磁化率アーチファクトの影響が少なく、副鼻腔などのアーチファクトを伴いやすいトルコ鞍付近の病変の描出にも有用である。ただし通常のEPI-DWIに比べるとS/N比が低く画像の鮮明さに欠け、単独での病変の評価が困難なためADC値による評価が必要とされてきた^{1,6)}。

ADC値はみかけの拡散係数のことであり、拡散テンソル行列のtrace ($D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}/3$) としてもとめられる。ADC値は組織内での水分子拡散の強さを数値化した指標であり、DWIの原画像と比べ、T2強調画像による影響(T2効果)を受けずに拡散現象をより反映したものになる。水分子拡散が制限を受けなければ(脳脊髄液など)ADC値は高くなり、拡散が制限を受ける程ADC値は低下し拡散強調画像上では高信号になる。正常脳脊髄液のADC値は $2.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ 程度、正常白質は $0.70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ 程度の値とされている¹⁾。

ADC値は等方性拡散強調画像(isotropic DWI)から平均拡散能(mean diffusivity)としてもとめられ¹⁾、本研究ではこの方法によっている。ADC値により定量的評価が可能なのは拡散強調画像の利点の一つであり、また定量化するに際して頭蓋底部のアーチファクトの影響の少ないSSFSE法はより適しているといえる。

トルコ鞍部の腫瘍性病変のADC値についてはこれまで文献上の報告が少なく、特にラトケ嚢胞と嚢胞性下垂体腺腫のADC値については我々の過去の報告⁶⁾を除き、調べた限りで文献上の報告はなかった。

ただしラトケ嚢胞の拡散強調画像所見については、通常のEPI-DWIではなくも膜嚢胞や松果体嚢胞同様、脳脊髄液に近い低信号を呈することは報告されている^{10,15)}。我々の結果でも、SSFSE-DWI上、ラトケ嚢胞は脳脊髄液に近い低信号を示しており、ADC値の測定結果も脳脊髄液に近い値であった。

頭蓋咽頭腫のADC値についても同様に報告は少なく、いずれもEPI法によるSenerら¹³⁾の2.12, 2.27($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, 一つの腫瘍で2箇所測定)という一例報告、および最近のYamasakiら¹⁷⁾による8例での平均1.572という報告があるのみであった。我々の結果はYamasakiらの値の方に近かった。

今回の検討で、ラトケ嚢胞はSSFSE-DWI上で全例低信号であり、等から高信号に描出されることはなかった。これはラトケ嚢胞の拡散強調画像所見の特徴と考えられる。

一方、頭蓋咽頭腫はSSFSE-DWI上、低信号になることはなく、等信号からやや高信号に描出されてお

り、両者のADC値の間には有意差が認められた。したがって数値に幅はあるものの、SSFSE法によるDWIを用いれば両者のおよその鑑別が可能である、と考えられる。

ラトケ嚢胞と頭蓋咽頭腫のADC値の差についての考察であるが、一般に脳腫瘍のADC値に影響する因子として、腫瘍の細胞密度(N/C比)、嚢胞成分の存在、嚢胞内容液の粘稠性などがあるとされている¹⁾。腫瘍の細胞密度が高い程、嚢胞の内容液の粘稠性が高い程拡散は制限され、ADC値は低くなる¹⁾。このことからすると、頭蓋咽頭腫とラトケ嚢胞のADC値の差は嚢胞内容液の粘稠度の差の反映とも考えられる。今回術中所見における肉眼的な嚢胞内容液の粘稠性とADC値の関係についても検討してみたが、両者の明らかな相関関係は認められなかった。この点については嚢胞内容液の成分分析などの検討が必要である。またDWIの画像上の所見にはADC値以外に嚢胞内容液の脂質成分の差によるT2効果の影響なども考えられ、今後の検討が必要と思われる。

ラトケ嚢胞と嚢胞性下垂体腺腫についてはADC値には有意な差は認められず、ADC値だけでの鑑別は困難と思われた。しかしながら嚢胞性下垂体腺腫はSSFSE-DWIの画像所見でラトケ嚢胞よりも嚢胞部分がやや高信号に認められることが多いこと、また多くの場合充実性部分が認められること、さらに他のMRI所見を参考にすることにより鑑別が可能と思われた。ただし我々の経験では出血してから時間が経過し、全体的にcysticになった嚢胞性下垂体腺腫でラトケ嚢胞との鑑別が難しかった例もみられた。

下垂体腺腫のADC値については、Roggら¹²⁾による2例での0.90という報告、浮洲ら¹⁶⁾による16例での平均1.16という報告、Yamasakiら¹⁷⁾による19例での平均1.121という報告がある。Roggらは拡散強調画像及びADC値を下垂体卒中の早期診断に用いており、浮洲らはADC値を下垂体腺腫と髄膜腫の鑑別に用いている。

我々の嚢胞性下垂体腺腫を除いた28例の充実性下垂体腺腫の平均ADC値は0.92という値で、これら文献上の数値と近かった。ADC値は腫瘍の細胞密度に逆比例することが知られており、下垂体腺腫のADC値の低さは、腫瘍の細胞密度の高さを反映しているものと考えられる。

最後にSSFSE-DWIの利点と欠点についてまとめると、利点として、

- ・ADC値による定量化により客観的な評価が可能である点
- ・下垂体卒中の早期診断や、腫瘍内部の出血の同定に有用である点
- ・嚢胞内容液の性状の推定に有用でありこれを用いた嚢胞性病変の鑑別、特に頭蓋咽頭腫とラト

ケ嚢胞の鑑別に有用である点が挙げられる。

欠点として、

- ・ S/N比が低く、画像解像度が悪い点
- ・ ラトケ嚢胞と嚢胞性下垂体腺腫とではこれだけの鑑別は困難であり、通常のMRIの所見を加味する必要がある点

が挙げられる。

画像所見にADC値による数値的評価を加えることで、通常のMRIでは鑑別が困難な下垂体部の病変、特に下垂体卒中の早期診断や頭蓋咽頭腫とラトケ嚢胞の鑑別にSSFSE法による拡散強調画像は有用と思われる。今後は症例数を増やすとともに、prospectiveな研究も行っていきたいと考えている。

【結語】

SSFSE-DWIは通常のMRIでは鑑別困難な下垂体部腫瘍性病変の診断の一助になり得る検査法と思われる。

【文献】

- 1) 青木茂樹、阿部 修. これでわかる拡散MRI. 東京：秀潤社, 2002
- 2) 阿部琢巳、泉山 仁、福田 直、谷岡大輔、国井紀彦、小松大介、藤田省吾、浮洲龍太郎、森谷聡男. 下垂体腺腫とラトケ嚢胞の鑑別診断におけるSSFSE法を応用したdiffusion MRIの有用性. CI研究, 2002 ; 24 : 23-130
- 3) 阿部琢巳、泉山 仁、国井紀彦、松本浩明、飯田昌孝、藤田省吾、小松大介、福田 直. SSFSE法を応用したDiffusion MRIを用いたラトケ嚢胞の鑑別診断. 日本内分泌会誌, 2003 ; 79SupplAug : 64-66
- 4) Castillo M, Smith JK, Kwock L, Wiber K. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. AJNR. 2001 ; 22 : 60-64
- 5) Krabbe K, Gideon P, Wagn P, Hansen U, Thomsen C, Madsen F. MR diffusion imaging of human intracranial tumours. Neuroradiology. 1997 ; 39 : 483-489
- 6) 国井紀彦、阿部琢巳、河面倫有、飯田昌孝、泉山 仁. SSFSE-DWIとADC mapによる下垂体部腫瘍性病変の診断. CI研究, 2004 ; 26 : 85-92
- 7) Mittal TK, Halpin SFS, Bourne MW, Hourihan MD, Porkins T, Sun Y, Tan S. A prospective comparison of brain contact characteristics and lesion detection using single-shot fast spin-echo and fast spin-echo. Neuroradiology. 1999 ; 41 : 480-486
- 8) Moritani T, Shrier DA, Numaguchi Y, Takase Y, Takahashi C, Wang HZ, Shibata DK, Abe T, Ukisu R, Ohgiya Y, Tsuchiya A, Kushihashi T, Gokan T,

Munechika H. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging : clinical applications and pitfalls. A pictorial essay. Clin Imag. 2000 ; 4 : 181-192

- 9) 野崎 敦. Single shot fast spin echo (SSFSE)法. 日本臨床, 1998 ; 56 : 2792-2797
- 10) Okamoto K, Ito J, Ishikawa K, Sakai K, Tokiguchi S. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differential diagnosis of brain tumors and tumor-like conditions. Eur Radiol. 2000 ; 10 : 1342-1350
- 11) Patel MR, Klufas RA, Alberico RA, Edelman RR. Half Fourier acquisition single shot turbo spin echo HASTE MR : comparison with FSE MR in diseases of the brain. AJNR. 1997 ; 18 : 1635-1640
- 12) Rogg JM, Tung GA, Anderson G, Cortez S. Pituitary Apoplexy : Early Detection with Diffusion-Weighted MR Imaging. AJNR. 2002 ; 23 : 1240-1245
- 13) Sener RN, Dzelzite S, Migals A. Huge craniopharyngioma : diffusion MRI and contrast enhanced FLAIR imaging. Comput med Imaging Graph. 2002 ; 26 : 199-203
- 14) Stjeskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements : spin echoes in the presence of a time dependent field gradient. J chem Phys. 1965 ; 42 : 228-292
- 15) Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of the brain : value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors. AJNR. 1990 ; 11 : 925-931
- 16) 浮洲龍太郎、櫛橋民生、北之園高志、武中泰樹、藤澤英文、市川珠紀、鈴木美奈子、大橋信子、馳澤憲二、竹山信之、扇谷芳光、宗近宏次. 下垂体腺腫のdiffusion-weighted SSFSE ADC値による髄膜腫との鑑別. 臨床放射線, 2003 ; 48 : 1663-1669
- 17) Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, Takaba J, Tominaga A, Hanaya R, Yoshioka H, Hama S, Ito Y, Kajiwara Y, Yahara K, Saito T, Thohar MA. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR Imaging. Radiology. 2005 ; 35 (3) : 985-991

頭蓋咽頭腫の pituitary stalk 温存手術と転帰

Pituitary stalk preservation surgery for craniopharyngiomas and its outcome

北里大学医学部 脳神経外科

岡 秀宏、宇津木 聡、清水 暁、鈴木 祥生、近藤 宏治、谷崎 義徳、藤井 清孝

【はじめに】

Harvey Cushing が頭蓋咽頭腫の治療を“baffling problem to neurosurgeons”と呼び、手術および術後の管理の困難さについて述べてから、この腫瘍に対する治療成績の向上のために多くの改良が施されてきた¹⁻¹⁴⁾。近年では less invasive neurosurgery の観点から、経鼻的アプローチの適応範囲の拡大¹⁵⁾、ガンマーナイフを代表と定位放射線治療¹⁶⁾および神経内視鏡手術等¹⁷⁾の併用も行なわれるようになってきた。この腫瘍は鞍上部に発生することから、視交叉、視床下部、内頸動脈およびそれらの穿通枝等に癒着することが多いため初回手術においても全摘出困難な場合がある。さらに、再発時には初回手術よりも手術の困難な場合が多く、摘出後の転帰が不良であることが知られている^{1,3,5,8)}。つまり、この腫瘍に対する治療目標は初回手術における全摘出と言っても過言ではないが、一方では、摘出時に腫瘍に隣接する重要構造物の損傷による合併症が問題となる。特に腫瘍発生母地である下垂体茎を温存することは困難な場合が多く、再発防止の観点からも腫瘍とともにこの下垂体茎を摘出することを推奨する意見も多い。しかし、われわれは、当施設開設以来頭蓋咽頭腫の手術治療に対し、機能は温存しつつ極力全摘出を心がけてきた。

今回われわれは、過去に行なってきた頭蓋咽頭腫に対する下垂体茎温存手術による手術成績について検討したので報告する。

【対象・方法】

対象は1974年～2005年1月の間に北里大学病院脳神経外科およびその関連施設で手術を行った56例の頭蓋咽頭腫患者である。対象症例の年齢は3歳～74歳(平均33.8歳)、性別は男性37例、女性19例、経過観察期間は4ヶ月～31年(平均9年)であった。これらについて(1)腫瘍サイズ(Samii Grade)、(2)腫瘍摘出度、(3)Glasgow outcome scale (GOS)、(4)下垂体茎温存の有無と腫瘍Gradeの関係、(5)下垂体茎温存の有無とDDAVP補充の関係、(6)下垂体茎温存と再発の関係について検討した。

腫瘍サイズはCT, MRIあるいは手術時の所見による最大径とし、腫瘍進展をSamiiのGrade分類に当てはめて検討した。

【結果】

①腫瘍サイズ(Samii grade)

56例の頭蓋咽頭腫のSamii gradeを用いた腫瘍サイズはgrade Iが0例、IIが8例、IIIが25例、IVが20例、Vが3例であった。

②腫瘍摘出度

腫瘍摘出度とSamii gradeの関係により、全摘出可能であったものはgrade IIで5例、grade IIIで13例、IVで10例、Vで1例であった。亜全摘出はgrade IIで3例、IIIで8例、IVで4例、Vで1例、部分摘出はIIで0例、I, IIで0例、IIIで4例、IVで7例、Vで1例であった。

その後再発例は14例に認め、再手術後残存腫瘍を認めた9症例に放射線照射を行い、その後の再発は認めていない。

③Glasgow outcome scale (GOS)

GOSとgradeの関係はgood recoveryはIで0例、IIで7例、IIIで16例、IVで13例、Vで2例であった。Moderate disabilityはIIIで6例、IVで4例、severe disabilityはIIIで2例、Vで1例であった。また術後植物状態に陥った患者はなく、死亡は4例(IIで1例、IIIで1例、IVで2例)に認めたが、術後合併症に起因する死亡例は2例(肺塞栓症、髄膜炎)でその他は他因による死亡であった。

④下垂体茎温存の有無と腫瘍Gradeの関係

下垂体茎の温存が確認されたものはGrade Iで0例、IIで7例(88%) (Fig.1-A,B)、IIIで13例(52%)、IVで7例(35%) (Fig.2-A,B)、Vで0例(0%)であった。一方、温存が不可能で切断せざるをえなかった症例あるいは下垂体茎が確認できず腫瘍摘出時に切断されていた症例はGrade Iで0例、IIで1例(12%)、IIIで12例(48%)、IVで13例(65%) (Fig.3-A,B)、Vで3例(100%)であった。

⑤下垂体茎温存の有無とDDAVP補充の関係

上記④の下垂体茎温存可能であった27例の頭蓋咽頭腫症例のなかでDDAVPの補充を永続的に必要となった症例は17例(63%)で、DDAVP補充を必要とした

い症例は10例(37%)であった。

一方、手術時に下垂体茎が温存できなかった29例のなかでDDAVP補充を必要としたのは27例(93%)で、わずか2例(7%)でDDAVPの補充を必要としなかった。

⑥下垂体茎温存と再発の関係

下垂体茎温存と再発の関係はGrade IIで7例中1例に、IIIで13例中1例、IVで7例中3例の合計5例に再発を認めた。これらの症例は再発時に腫瘍摘出および放射線治療により全例その後の再発を認めていない。

Fig.1-A



Fig.1-B

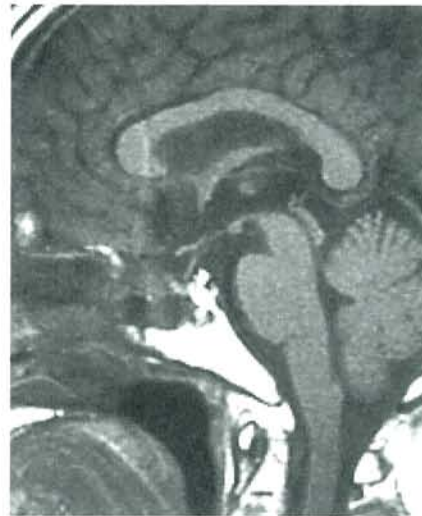


Fig.1

Pre-operative MR image (A) and post-operative MR image (B) of craniopharyngioma approached by trans-nasal approach. After tumor resection, pituitary stalk is preserved (B).

Fig.2-A



Fig.2-B

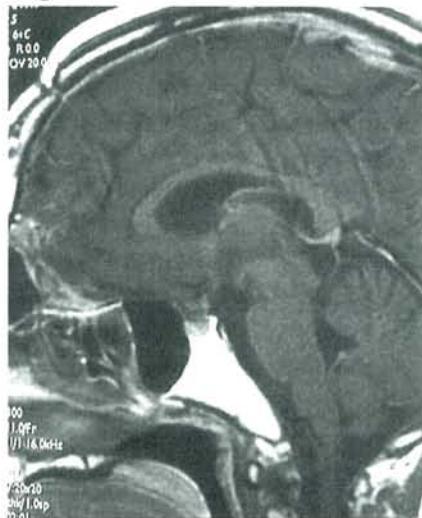


Fig.2

Pre-operative MR image (A) and post-operative MR image (B) of intra third ventricular craniopharyngioma operated by interhemispheric trans-lamina terminalis approach. After tumor resection, pituitary stalk is preserved (B).

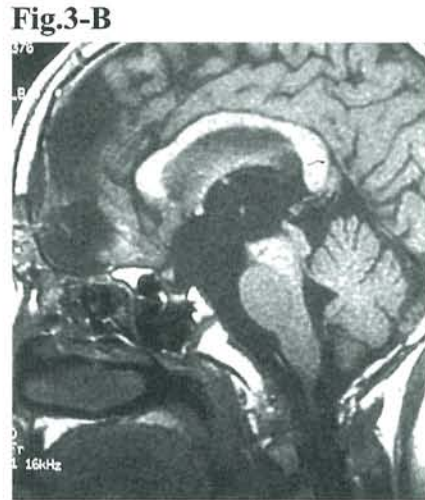


Fig.3

Pre-operative MR image (A) and post-operative MR image (B) of craniopharyngioma operated by extended pterional approach. After tumor resection, pituitary stalk is not preserved (B).

【考察】

頭蓋咽頭腫は1899年MottとBarrett¹⁸⁾の二人の病理学者が鞍上部に発生する未知の上皮性腫瘍の起源としてhypophyseal ductあるいはRathke's pouchと考え1932年にCushingによって“Craniopharyngioma”と命名された良性腫瘍で、その後脳神経外科医の努力により手術成績の向上に努めている¹⁻¹⁴⁾。

頭蓋咽頭腫の手術アプローチは種々報告されており、近年はInterhemispheric trans-lamina terminalis approachが主に行われる傾向にある。当施設では腫瘍サイズ、腫瘍局在により種々のアプローチを取り入れ、数種のアプローチが必要な場合はそれらのアプローチが行なえるように開頭部を広げ行ってきた。つまり、腫瘍が鞍内を中心に存在する場合はTranssphenoidal approach、鞍上部に主座をおき中心部に局限している場合はInterhemispheric trans-lamina terminalis approachを、腫瘍が鞍上部から外側に進展している場合はTranssylvian approachを用い、腫瘍が大きい場合はInterhemispheric trans-laminaterminalis approach, Subfrontal approach, Transsylvian approach等複数のアプローチが行なえるようにExtended pterional craniotomyを施行している⁸⁾。この利点は第三脳室近傍の腫瘍はTrans-lamina terminalis approachで、前頭蓋底部に進展した腫瘍をSubfrontal approachで、視交叉下面から外側・後方に進展する腫瘍はsylvian approachで摘出することが出来る点にある。また、Interhemispheric approachでは処理の困難な場合の多い後交通動脈からの穿通枝を安全に腫瘍から剥離出来る点や、腫瘍発生部と考えられる下垂体柄を中心とする視交叉下面を種々のアプローチにより死角を減じることが出来る点にあ

る。さらに第三脳室発生の頭蓋咽頭腫の場合はtrans-sylvian approachにより視交叉下面に腫瘍が存在せず第三脳室底部が確認されることで通常の頭蓋咽頭腫と区別することが可能である。

このような手術アプローチの工夫により、当施設では腫瘍全摘を目指し、かつ下垂体茎温存を目的に手術をおこなってきた。過去の報告には再発防止のために下垂体茎を初回手術時に腫瘍とともに摘出する意見があるが、いまだ下垂体茎温存と腫瘍再発の関係は不明な点が多い¹⁹⁻²¹⁾。

今回の検討の結果から、腫瘍サイズの比較的小さいGrade IIあるいはIIIでは腫瘍摘出率も高い上に下垂体茎温存も可能な症例が多い傾向にあった。一方、腫瘍サイズの大きいGrade IVおよびVでは腫瘍摘出率が低い上に、下垂体茎温存も困難な症例が多く、初回手術においては腫瘍サイズが小さいものが腫瘍摘出率においても下垂体茎温存においても優っていた。一方、下垂体茎の解剖学的温存と尿崩症の出現においては、下垂体茎の解剖学的温存が可能であった37%の症例に尿崩症が発生しないか一時的なもので改善した。一方、その解剖学的温存が不可能であった症例ではほぼ全例に永続的な尿崩症に対するDDAVPによるホルモン補充療法が必要であった。下垂体茎温存と再発の関係では下垂体茎温存可能であった27例中5例に再発を認めたが、再発時の手術による摘出および放射線治療によりその後の再発は免れている。また、再発時に手術では周囲組織および腫瘍と下垂体茎の癒着がひどく温存できない症例がすべてであった。

以上のことより、頭蓋咽頭腫において腫瘍を全摘出すると同時に、初回手術において下垂体茎を温存することに勤めることは腫瘍サイズの比較的小さいGrade IIあるいはIIIでは尿崩症の回避の点からも重要であると考えられる。

【謝辞】

本研究の一部は厚生労働省科学研究助成(08671611, 10877218, 13671462)、北里大学医学部 父兄会研究助成の援助を得た。

【文献】

- 1) Matoson DD, Crigler JF. Craniopharyngioma. Clin Neurosurg 1963 ; 10 : 116-29
- 2) Matoson DD, Crigler JF. Management of craniopharyngioma in childhood. J Neurosurg 1969 ; 30 : 377-90
- 3) Aiba T, Yamada S. Surgery of craniopharyngiomas in adults : With special reference to their operative indications from the viewpoint of follow-up results and microsurgical radical resection of the tumors preserving the pituitary stalk. Neurol Med Chir (Tokyo) 1980 ; 20 : 439-51
- 4) Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. J Neurosurg 1992 ; 76 : 47-52
- 5) Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Buncic JR, Armstrong DL, Jenkin RDT. Management of craniopharyngioma in children. J Neurosurg 1977 ; 47 : 218-27
- 6) Kahn EA, Gosch HH, Seeger JF, Hicks SP. Forty-five years experience with the craniopharyngiomas. Surg Neurol 1973 ; 1 : 5-12
- 7) Shapiro K, Till K, Grant DN. Craniopharyngiomas in children. A rational approach to treatment. J Neurosurg 1979 ; 50 : 617-23
- 8) Kawano N, Ohwada T, Yada K. Radical removal of craniopharyngioma : A long-term follow-up. Neurol Med Chir (Tokyo) 1993 ; 33 : 543-46
- 9) Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas : experience with 168 patients. J Neurosurg 1999 ; 90 : 237-50
- 10) Duff JM, Meyer FB, Ilstrup DM, Laws ER, Schleck CD, Scheithauer BW. Long-term outcomes for surgically resected craniopharyngiomas. Neurosurgery. 2000 ; 46 : 291-305
- 11) Adamson TE, Wiestler OD, Kleihues P, Yasargil MG. Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. J Neurosurg 1990 ; 73 : 12-7
- 12) Baskin DS, Wilson CB. Surgical management of craniopharyngiomas. J Neurosurg 1986 ; 65 : 22-7
- 13) Bucci MN, Chin LS, Hoff JT. Perioperative morbidity associated with operative resection of craniopharyngioma : A review of ten years experience. Neurochirurgia (Stuttg) 1987 ; 135-8
- 14) Yasargil MG, Curcic M, Kis M, Siegenthaler G, Teddy PJ, Roth P. Total removal of craniopharyngiomas : Approaches and long-term results in 144 patients. J Neurosurg 1990 ; 73 : 3-11
- 15) Dusick JR, Esposito F, Kelly DF, Cohan P, DeSalles A, Becker DP, Martin NA. The extended direct endonasal transsphenoidal approach for nonadenomatous tumors. J Neurosurg 2005 ; 102 : 832-41
- 16) Ulfasson E, Lindquist C, Roberts M, Rahn T, Lindquist M, Thoren M, Lippitz B. Gamma knife radiosurgery for craniopharyngiomas : long-term results in the first Swedish patients. J Neurosurg 2002 ; 97 : 613-22
- 17) Barajas MA, Ramirez-Guzman G, Rodriguez-Vazquez C, Toledo-Buenrostro V, Velasquez-Santana H, del Robles RV, Cuevas-Solorzano A, Rodriguez-Hernandez G. Multimodal management of craniopharyngiomas : neuroendoscopy, microsurgery, and radiosurgery. J Neurosurg 2002 ; 97 : 607-9
- 18) Mott FW, Barrett JOW. Three cases of tumor of the third ventricle. Arch Neurol (Chicago) 1899 ; 1 : 417-40
- 19) Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R : Surgical treatment of craniopharyngiomas : endocrinological results. J Neurosurg 1999 ; 20 : 251-7, 1999
- 20) Matarazzo P, Genitori L, Lala R, Andreo M, Grossetti R, de Sanctis C : Endocrine function and water metabolism in children and adolescents with surgically treated intra/parasellar tumors. J Pediatr Endocrinol Metab 2004 ; 17 : 1485-6
- 21) Gonc EN, Yordam N, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N : Endocrinological outcome of different treatment options in children with craniopharyngiomas : a retrospective analysis of 66 cases. Pediatr Neurosurg 2004 ; 40 : 112-9

症候性ラトケ嚢胞の再発に関する検討

Recurrence of symptomatic Rathke cleft cysts

防衛医科大学校 脳神経外科

苗代 弘、大貫 明、宮澤 隆仁、加藤 裕、都築 伸介、
豊岡 輝繁、大井川 秀聡、魚住 洋一、鈴木 隆元、島 克司

【はじめに】

Rathke嚢胞は、症候性のものでも術後の再発はまれで被膜を全摘出しなくても良好な経過をとるものがほとんどであると言われてきた。しかし最近の報告によると¹⁻³⁾、術後の再発、再増大は数%から20%まで様々で、必ずしも再発は稀とは言えない。今回、我々は最近10年間に手術を行い病理診断の確定した12例のRathke嚢胞を経験した。3例の症候性再発を認めたので文献的検討を加えて報告する。

【対象と方法】

1995年から2004年の10年間に手術を行い病理診断の確定した12例のRathke嚢胞を対象とした。平均観察期間は52ヶ月。治療は原則として生検、開窓、部分摘出で無水アルコールは使用していない。鞍底は原則としてアパセラムとフィブリン糊で閉鎖している。患者の平均年齢は35歳(15歳~82歳)男性5例、女性7例であった。いずれも視力視野障害を呈する2cmを超える病変であった。

【結果】

12例中3例に症候性再発を認めた。再発までの期間は、初回手術後29ヶ月、31ヶ月、3ヶ月であった。2例は再手術でその後再発なし(再手術後観察期間59ヶ月間と91ヶ月間)。1例は、今後、再手術を予定している。3例中2例に扁平上皮化生を認めた(Fig.3,4)。45歳男性で術後31ヶ月に症候性再発を来した症例の術前(Fig.1左)、術後12ヶ月(Fig.1中)、再発時(Fig.1右)の造影MRI T1強調画像矢状断をFig.1に示す。15歳男児、二次性徴前で尿崩症と視力視野障害で発症した症例の術前(Fig.2左)、術後3ヶ月のMRIをしめす(Fig.2中、右)。この症例は術直後はわずかに残存を認めたが、3ヶ月後のMRIでsizableな再増大を認め、再手術を予定している。この症例は病理所見で扁平上皮化生を認めた(Fig.3)。45歳女性で術後29ヶ月目に症候性再発を来した症例も扁平上皮化生を認めた(Fig.4)。

Fig.1

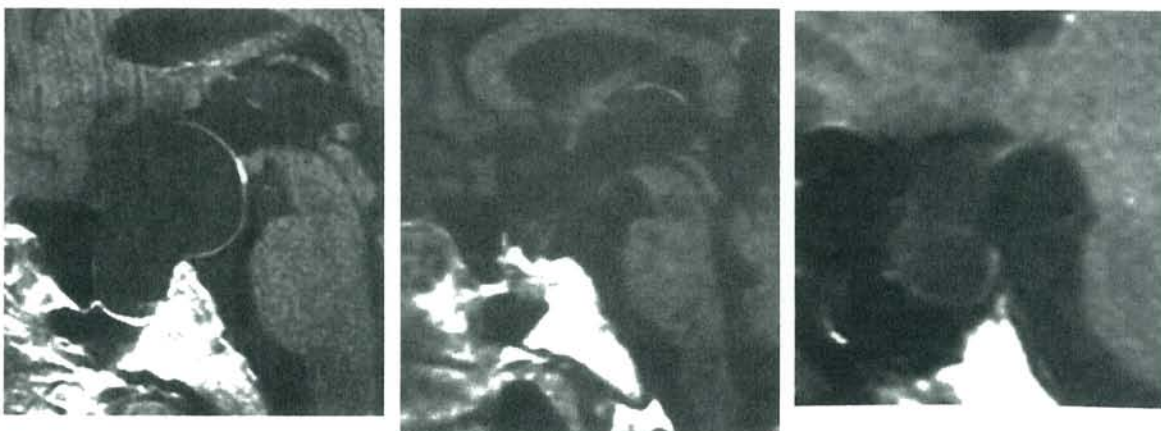


Fig.2

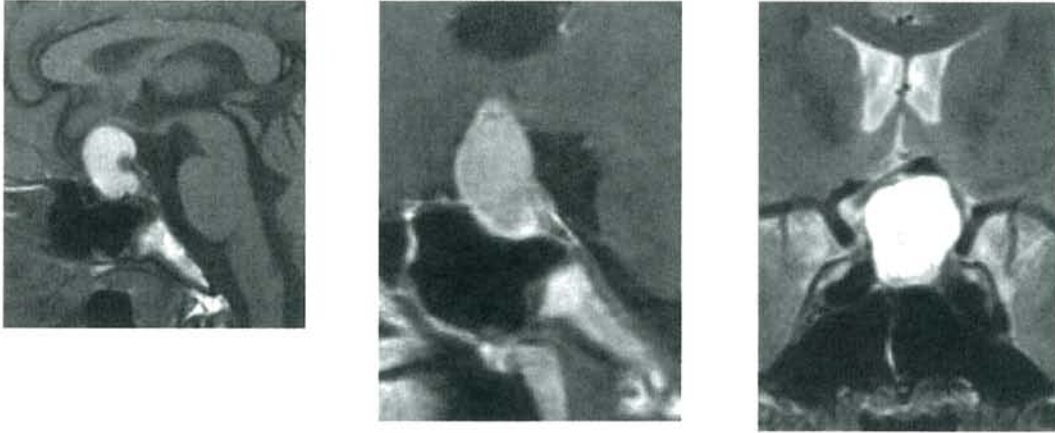


Fig.3

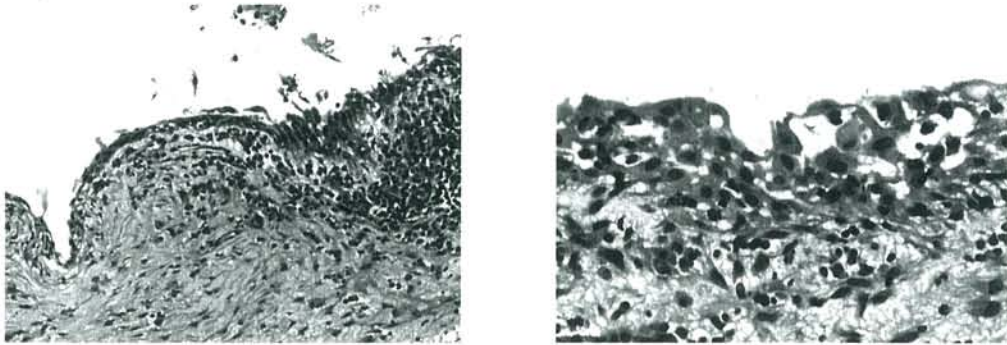


Fig.4



【考察】

Rathke嚢胞は、無症候性で増大傾向の乏しいものから、症候性となるものまで多岐にわたる。病理所見も典型的な一層の上皮からなるものから、扁平上皮化生を呈するものまであり、症例によっては頭蓋咽頭腫との鑑別が困難で、そもそも両者には画然とした境は無く移行型が存在するとの報告もある。症候性のRathke嚢胞は被膜を全摘出しなくても良好な経過をとるものがほとんどであると言われてきた。しかしながら必ずしもそうではなく、再発再増大を来す症例がかなりあることが最近報告されている。我が国においても、第15回日本間脳下垂体腫瘍学会(2005年東京)で以下のような結果がそれぞれの施設から報告された。

広島大学：Rathke嚢胞34例中再増大率は40%におよび20%が症候性となった。

東北大学：117例中6例に再発再貯留(平均観察期間6年)。

山形大学：40例中再手術は1例(平均観察期間3年4ヶ月)。

東京女子医大：51例中再手術は1例。

金沢大学：33例中再発1例。

Aho CJらは、118例の検討で、鞍底形成に脂肪、筋膜片を用いたものは有意に再発が多く、扁平上皮化生を認めたものは有意に再発が多かった。切除の程度は再発とは関連が無かった。画像上の再発、再増大は18%で、症候性再発は9%に及んだと報告している¹⁾。Benveniste RJらは、60例の検討で、術後の症候性再発は16%、初回術後のMRIで残存を認めた場合、再発が多かった。扁平上皮化生と炎症性変化を認めたものは再発が多かった。鞍底の形成の有無、脂肪や筋膜によるパッキングの有無、無水アルコールの使用の有無は関連が無かった。切除の程度(resectionかdecompressionか)も再発とは関連が無かったと報告している²⁾。Kim JEらは、53例の検討で、MRIでの造影効果の有無、扁平上皮化生の有無、切除の程度が再発と関連があったと報告している³⁾。

思いのほか、術後の再発再増大が多いことが判明したが、再手術後の予後は良好でほとんどが再手術後良好な転帰をとる。

【結語】

- ①症候性Rathke嚢胞の術後に症候性の再発を来した3例を経験した。うち2例は再手術により良好な転帰をとった。1例は今後再手術を予定している。
- ②再発と有意な相関を有する病理学的所見として扁平上皮化生の存在がある。
- ③下垂体機能温存の観点からは被膜の全摘出は目指

さずとも良いと思われる。

- ④無水アルコールの効果については支持する報告は少ない^{2,4)}。鞍底形成を行うか否かについては議論がある。

【文献】

- 1) Aho CJ, Liu C, Zelman V, Couldwell WT, Weiss MH ; Surgical outcomes in 118 patients with Rathke cleft cysts. J Neurosurg 102 : 189-193, 2005
- 2) Benveniste RJ, King WA, Walsh J, Lee JS, Naidich TP, Post KD ; Surgery for Rathke cleft cysts : technical considerations and outcomes. J Neurosurg 101 : 577-584, 2004
- 3) Kim JE, Kim JH, Kim OL, Paek SH, Kim DG, Chi JG, Jung HW ; Surgical treatment of symptomatic Rathke cleft cysts : clinical features and results with special attention to recurrence. J Neurosurg 100 : 33-40, 2004
- 4) Hsu HY, Piva A, Sadun AA ; Devastating complications from alcohol cauterization of recurrent Rathke cleft cyst. Case report. J Neurosurg 100(6) : 1087-1090, 2004

非機能性下垂体腺腫術後の下垂体機能の回復

Recovery of hypopituitarism after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenomas

防衛医科大学校 脳神経外科

苗代 弘

【はじめに】

非機能性下垂体腺腫とりわけmacroadenomaにおいては高率に下垂体機能低下を認めるが必ずしも詳細に検討されていない。2002年JNSに掲載されたFeiglらの報告¹⁾によるとガンマナイフ術後49%の症例に下垂体機能の悪化をみ、40%に新たにホルモン補充療法を要したという。2004年のLosaらの報告²⁾でもガンマナイフ術後10%を超える症例に新たな下垂体機能の低下を来している。非機能性下垂体腺腫を対象とした単一術者による経蝶形骨洞手術前後の下垂体機能を評価し当該疾患の患者のインフォームドコンセントの資とすることを目的とした。

【対象と方法】

1998年2月から2004年2月までに単一術者が連続的に経験した非機能性下垂体腺腫23例の術前、術後の下垂体腺前葉ホルモンおよびfree T4, cortisol (早朝採血), ADH, testosterone(男性)の基礎値を測定した。可能な症例では、術前、術後のトリプル負荷テスト(regular insulin 0.1U/Kg BW, TRH 0.5mg, LH-RH 0.1mg)を行いGH, FSH, LH, PRL, TSH, cortisolの反応性をあわせて評価した。

【結果】

男性16名、女性7名。初発症状は、視力視野障害が21名、頭痛が4名、ホルモン欠落症状が2名であった。年齢は平均54歳(24歳から73歳)。腫瘍のサイズは平均3cm(最大径2.2-5.0cm)であった。全例、経蝶形骨洞手術をおこなった。切除率を術後のMRIでvolumetryにより判定した。Gross total (90%以上):11例 subtotal (50%< <90%):10例 Partial (<50%):2例。病理所見は、null cell adenomaが18例、plurihormonal adenomaが3例、corticotroph cell adenomaが1例、GH陽性腺腫が2例であった。術前cortisol(早朝採血)は、23例中3例で異常低値、術前free T4は23例中11例で低値、術前testosterone(男性)

は測定した14例中9例で低値であった。術前のトリプル負荷テストを施行した11例中8例でGHの反応性の低下を認め、この中で術後に反応性の回復を認めたのは2例のみであった。術後に新たにGHの反応性の低下を認めた症例も2例あった。術後にfree T4 (P<0.001), testosterone (P<0.004), ADH (P<0.02)の値は術後1週間から1ヶ月で有意に改善した(paired t-test)。術前異常高値を示したPRLも正常化した。ホルモン補充療法を術前から施行していた症例は2例で、術後に新たに要した症例は1例であった。

【考察】

非機能性下垂体腺腫とりわけmacroadenomaには下垂体機能不全に続発するホルモン低下症を合併するが術前術後の変化を予備能を併せて検討したものは少ない。特に性ホルモンは患者の訴えも表立たず、術前術後の変化に言及した報告は極めて少ない。20年以上前、筆者がレジデントで下垂体腺腫の術後の患者を担当していたときには、術後の尿崩症も高率に見られ、術後のホルモン補充療法、甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモンの投与は通常であったような気がする。しかし、最近の術後に尿崩症を経験することはまず無く、下垂体前葉機能も多くの症例で改善することがわかって来た。このようなことは、以前から一部の術者の報告があるが³⁻⁶⁾、あまり一般的に認知されていない。一方、手術に変わる治療法としてガンマナイフの有用性に関する多くの報告があるが、放射線治療後の下垂体前葉機能の低下は高頻度に見られる。このような背景から、今回の検討を行った。結果的に特別な方法ではなく経蝶形骨洞手術の術後に下垂体前葉機能の部分的な回復が見られることが明らかとなり、患者に説明する際に経蝶形骨洞手術の長所として提示しうるのでないかと考えている。

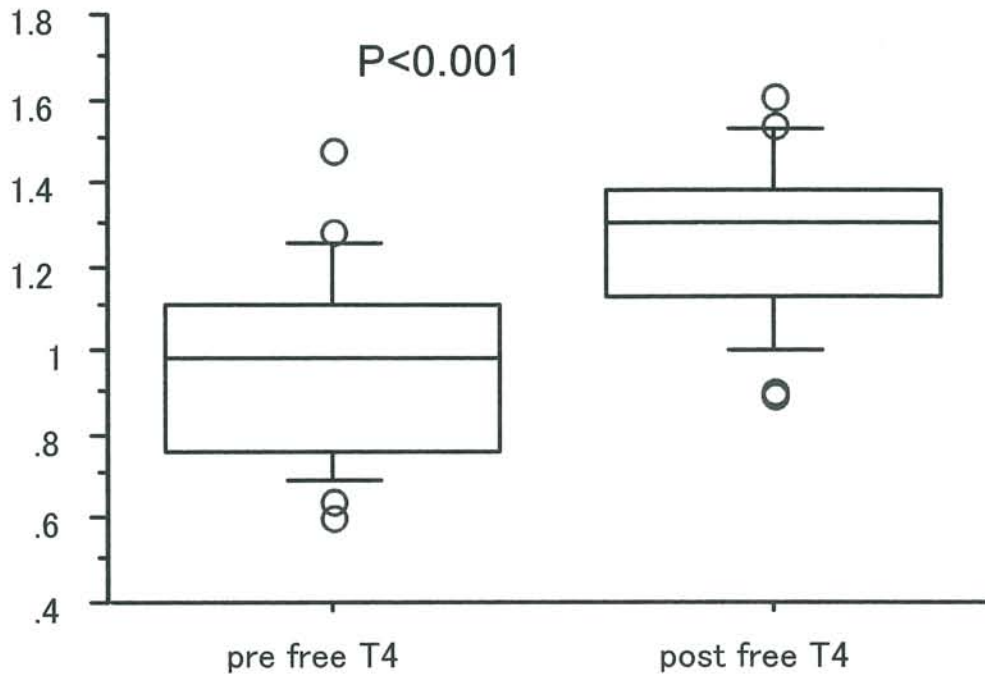


Fig.1

術前free T4は23例中11例で低値であった。術後、全例が正常範囲となった。

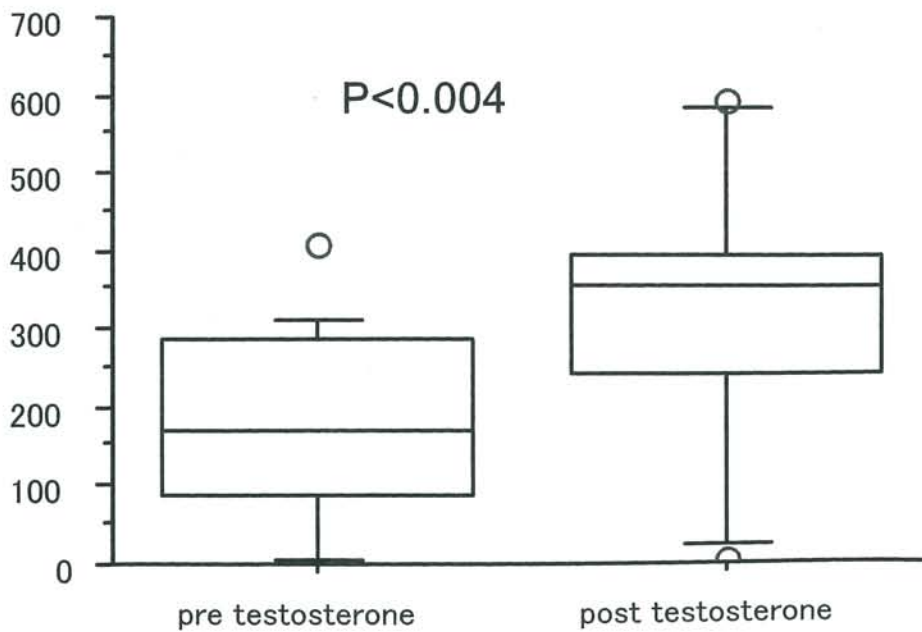


Fig.2

術前testosterone(男性)は14例中9例で低値であった。術前低値の9名中6名が正常範囲となった。

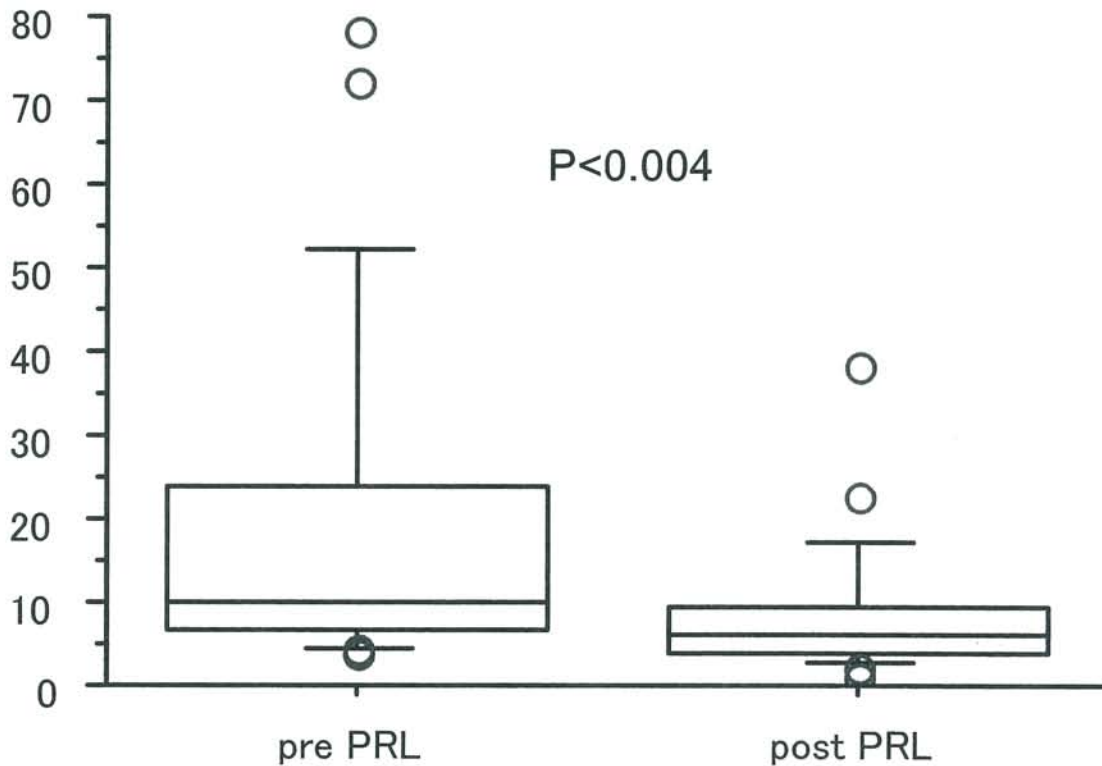


Fig.3

術前PRLは23例中9例で異常高値であった。術後、9例中7例が正常範囲となった。

【結語】

非機能性下垂体腺腫術後の下垂体機能の部分的な回復が認められた。今回の検討で、新たに術後にホルモン補充療法を要した症例は23例中1例であった。ガンマナイフを含む放射線療法後には60～70%の症例で下垂体前葉ホルモンの低下を来すと報告されている。この事実と考え合わせると今回の結果は、経蝶形骨洞手術の長所を示す結果といえよう。

【文献】

- 1) Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, Mokry M ; Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. J Neurosurg. 97(5 Suppl) : 415-421, 2002
- 2) Losa M, Valle M, Mortini P, Franzin A, da Passano CF, Cenzato M, Bianchi S, Picozzi P, Giovanelli M. Gamma knife surgery for treatment of residual nonfunctioning pituitary adenomas after surgical debulking. J Neurosurg 100 : 438-444, 2004
- 3) Comtois R, Bearuregard H, Somma M, Serri O, Aris-Jilwan N, Hardy J : The clinical and endocrine outcome to transsphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. Cancer 68 : 860-866, 1991
- 4) Webb SM, Rigla M, Wagner A, Oliver B, Bartumeus F ; Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metabo 84 : 3696-3700, 1999
- 5) Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metabo 62 : 1173-1179, 1986
- 6) Arafah BM, Kailani SH, Nekl KE, Gold RS, Selman WR. Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. J Clin Endocrinol Metabo 79 : 348-354, 1994

内視鏡下経鼻的下垂体腺腫摘出術における Q-PALとHP-JETの提案

自治医科大学 脳神経外科¹⁾、同耳鼻咽喉科²⁾

小林 伸行¹⁾、渡辺 英寿¹⁾、市村 恵一²⁾

Key words ; pituitary tumors, endoscopy, surgical instruments, Q-PAL, HP-JET

【はじめに】

内視鏡下下垂体手術は広い視野が確保でき、経鼻腔到達法は低侵襲である。我々は2004年より内視鏡単独で、一側鼻腔から進入し、蝶形骨洞内に進入するtransnasal transsphenoidal approach(以下TNA)にて下垂体手術を行っている。

我々の内視鏡下TNAは上口唇粘膜の切開や鼻腔粘膜の剥離、鼻中隔軟骨の骨折脱臼を必要としないので、通常のtranssphenoidal surgeryより低侵襲である。一方、経鼻腔手術全般の問題として術野は狭くて深く、複数の器械を同時に操作することが困難となる。

そこでPAL-I電極と吸引管と凝固を組み合わせた通称Q-PALと脱着式下垂体イリゲーション吸引管を用い、生理食塩水を噴射して腫瘍除去を行う通称HP-Jetを開発し、狭い術野での有効な腫瘍の摘出が可能となったので報告する。

【対象】

2004年9月から2005年6月までに当施設に入院した下垂体腺腫12症例に内視鏡下TNAを行った。年齢は32歳から72歳、男性6例、女性6例、非機能性腺腫6例、機能性腺腫6例(GH2例、PRL2例、ACTH1例、TSH1例)、11例はmacroadenomaであった。

【方法】

①Q-PAL

PAL-Iフレキシブルポール電極(Fig.1A)を吸引管内に通し、止血凝固と吸引を同時に行えるようにした。これをQ-PAL(Fig.1B)と称し、内視鏡下TNAに使用している。

②HP-Jet ; hand powered-Jet

脱着式下垂体イリゲーション吸引管(フジタ医科、Fig.2A)にはコネクタがあり、連結管を接続して、手動で生理食塩水を勢いよく噴出させる。その水圧にて腫瘍の破碎、摘出が可能である。このシステム

をhandy power-jet、通称HP-Jet(Fig.2B)と呼んでいる。

③術式

患者を全身麻酔下に3点固定器にて頭部固定、術中の位置確認にはNeuro Navigation systemを用いた。内視鏡はEndoarm systemを用いる。まず耳鼻科医によって一側鼻孔から内視鏡下で中鼻甲介外側の櫛骨洞を開放。中鼻甲介を外側に移動した後、自然孔から蝶形骨洞内に入る。この際鼻中隔の脱臼骨折は行わず、中鼻甲介を外側に圧排することで操作経路を確保する。

蝶形骨洞に侵入後脳外科医と交代し、TPSドリルを用いて鞍底部に骨開窓を行う。

トルコ鞍底の硬膜をQ-PALにて凝固、鎌形メスにて十字に硬膜切開を行う。キュレットにて腺腫の搔破・除去を可及的に行った後、HP-Jetにて腫瘍腔内で水を噴射し、水圧で残存する腺腫の除去を行い腺腫の摘出を終了とする。鞍底部の修復は骨軟骨の一部と脂肪組織を用いてpackingし、フィブリン糊を散布後、ガーゼにて鼻内パッキングし終了とする。

【症例提示】

61歳男性、近医にて頭痛の精査中にMRIにて鞍上部腫瘍を指摘され、当科紹介受診。術前に視力視野障害はなく、内分泌学的異常を認めなかった。

非機能性下垂体腺腫の診断にて、内視鏡下TNAを施行。右鼻腔より内視鏡下に到達し自然孔を拡大、蝶形骨洞内へ進入。ドリルでトルコ鞍底に骨開窓を行い、Q-PALにて露出硬膜を焼灼した後、硬膜を十字切開。粥状の腺腫をキュレットにて摘出した。残存腫瘍を確認するため先端30°曲がりの内視鏡に変更し摘出腔内を確認したところ、側方に残存腫瘍を認めたため、HP-Jetによる噴出で残存腫瘍の除去を試みた。噴出水を腫瘍被膜が確認できるまで数回噴きつけ、HP-Jetによる残存腫瘍の除去を終了した。再度30°曲がりの内視鏡にて腫瘍腔内を確認したがHP-Jet使用前に見られていた残存腫瘍は消失していた。

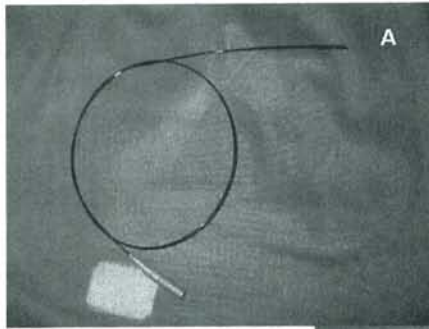


Fig.1A : PAL flexible code



Fig.1B : Q-PAL



Fig.2A : interchangeable inigation sucker



Fig.2B : HP-Jet

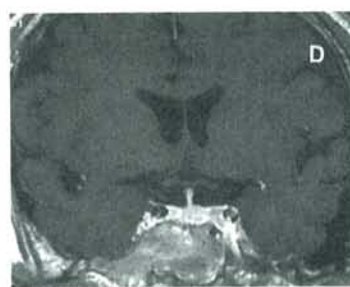
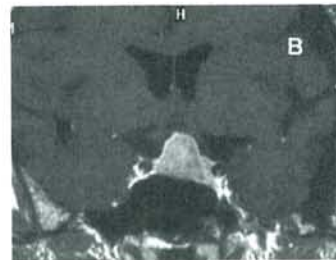


Fig.3A,B : pre-ope MRI **C,D :** post-ope MRI

術前後のMRI (Fig.3) では腺腫は十分に摘出されていた。術後一過性尿崩症を認めたが髄液漏や副鼻腔炎などの術後感染症の発生はない。

腺腫の摘出に関し、Q-PAL、HP-Jetが有効であったと考えた。

【結果】

80%以上腺腫摘出をしえたのは、Q-PAL、HP-Jetを用いた内視鏡下TNAでは58% (7/12例)、また当施設で施行された顕微鏡下TSSでは50% (5/10例)であった。

Q-PALにより凝固止血のみならず、凝固中に発生する煙も排除することができ、常に明晰な視野の元に操作が可能であった。

HP-Jetは通常見られる粥状の下垂体腺腫には十分な効果を発揮し、キュレットで搔破するには不安が残る死角部分や海綿状静脈洞近傍の腫瘍の摘出に安全で有用であった。

術後合併症として感染症の発生はなかった。また一過性尿崩症が4例に見られ、うち1例が術後3ヶ月後も外来にてDDAVP点鼻スプレーを使用中である。

また髄液漏1例を認め、局所麻酔下に内視鏡で蝶形骨洞内の髄液漏閉鎖術を行った。

【考察】

下垂体部腫瘍に対する内視鏡手術の利点は、より広い術視野が得られ、顕微鏡手術では死角になる部分の観察もでき⁵⁾、経鼻腔手術のための低侵襲性であることなどが挙げられる。我々の到達法の特徴は、一側鼻腔のみであること、鼻腔内の粘膜剥離を行わないこと、鼻中隔の骨折脱臼を行わないことの3点で従来のHardy法と大きく異なる。このため、鼻腔内粘膜を剥離しないため術後の疼痛が少なく、また鼻中隔の骨折脱臼を行わないことから鼻中隔にまつわる美容上の合併症は生じない^{3,6)}などの多くの利点がある。

しかし内視鏡下経鼻腔手術の問題として、その作業スペースは狭く、同時に複数の器械を用いた操作が困難であり、手術器械の検討と工夫が必要となる。

内視鏡はEndoarm systemを用い、鞍底部の骨切除にTPSドリルを用いた。

凝固に関してはPAL-Iフレキシブルポール電極を用いる。PAL-Iフレキシブルポール電極を吸引管内に通し、吸引管の先端から突き出し、止血凝固と吸引を同時に行えるようにした。これをQ-PAL (Fig.1B) と称し、内視鏡下経鼻手術に使用している。

Q-PALは吸引機能と止血凝固機能を併せ持ち、凝固時に発生する煙のみならず、TPSドリルによる骨切除時に発生するブリザード状の骨屑なども吸引可能であり、これらによる視野の妨げも解消されるようになった。

腫瘍摘出はキュレットを使用している。MPSIS; micro-pressure suction irrigation systemのように高水圧水流を噴射して腫瘍組織を吹き飛ばす^{1,2,4)}ことが試みられており、腫瘍摘出に有効であったとする報告がある。我々は脱着式下垂体イリゲーション吸引管を、内視鏡下経鼻腔手術での腫瘍摘出に流用した。手動にて生理食塩水を噴出させることで、残存腫瘍の破碎除去が可能となり、腫瘍破碎の他、術野や内視鏡の洗浄にも有効であった。

【結語】

下垂体部腫瘍に対する内視鏡手術は広い術視野が確保でき、一側経鼻腔到達法は低侵襲に行え、鼻腔粘膜剥離や鼻中隔脱臼骨折を行わない点で、我々の到達法は低侵襲である。

吸引機能と凝固機能を併せ持つQ-PALは狭い術野でも有効であり、また噴射水による水圧で腫瘍摘出のできるHP-Jetは深い術野での腫瘍摘出に安全で有効な器械であると考えられる。

【文献】

- 1) 阿部琢己、松本 清、嶋津基彦、神保洋之、須永茂樹、土肥謙二、佐々木健、泉山 仁、大気誠道、藤谷哲: Micro-pressure-suction-irrigation systemを併用した経鼻的下垂体腺腫摘出術。No Shinkei Geka 27: 225-231, 1999
- 2) 阿部琢己: 経鼻的下垂体腫瘍摘出術—術式および工夫。No Shinkei Geka 31: 955-974, 2003
- 3) Badie B, Nguyen P, Preston JK: Endoscopic-guided direct endonasal approach for pituitary surgery. Surg Neurol 53: 168-173, 2000
- 4) Ludecke DK, Treige W: Pressure-irrigation-suction system. Technical note. Acta Neurochir (Wien) 66: 123-126, 1982
- 5) 田原重志、喜多村孝幸、寺本 明: 神経内視鏡手術の進歩—下垂体腫瘍—。脳神経 55: 487-496, 2003
- 6) 寺本 明: 経蝶形骨下垂体手術の合併症。No Shinkei Geka 31: 1165-1176, 2003

間脳下垂体腫瘍に対する経鼻的摘出術の現状と展望

Endonasal resection of pituitary tumors ~present state and future view~

東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科

川俣 貴一、田中 雅彦、久保 長生、堀 智勝

【はじめに】

下垂体腫瘍に対する手術は、経蝶形骨洞的アプローチが一般的であり、古くから行われている術式であるが、近年では神経内視鏡の導入、進歩、経鼻孔手術の導入などによりその手術の発展は目覚ましい。内視鏡の併用、ナビゲーションなどの各種器具、機器の開発などにより狭い術野からでもより広い範囲の腫瘍をより安全に摘出できるような工夫がなされてきている^{1,2,4,5,12-16}。われわれは、下垂体腫瘍に対して手術用顕微鏡と神経内視鏡を併用した経鼻的摘出術を施行しており、鞍上、側方伸展の強い症例でも原則として第一選択としている^{6,8,9}。顕微鏡と神経内視鏡のそれぞれの利点を生かした手術を心がけている^{6,8,9}。

本報告では、経鼻的下垂体摘出術の現状と展望について述べる。

【対象・方法】

われわれは、顕微鏡と神経内視鏡を併用した経鼻的下垂体腫瘍摘出術を、490例を超える症例で施行してきた。われわれの術式では、顕微鏡にて腫瘍を可及的に摘出した後にsuction, irrigation system付きの硬性鏡(視野角0, 30, 70度(2.7mm径))を用いて顕微鏡での死角となる部位の観察を行い、残存腫瘍があれば追加摘出を行う。鼻腔からトルコ鞍底周囲の確認目的ならびに腫瘍確認の初期段階には主に視野角0度を、側方の腫瘍特に海綿静脈洞の確認のためには主として視野角70度のものを使用している。最近では床置き式のEndo Armも使用している。このシステムは操作スペースが大きく取れるよう工夫され、硬性鏡下での手術操作性が向上している。

また、手術の安全性、正確性をさらに高めるために症例に応じて神経内視鏡ナビゲーションシステムを使用している。神経内視鏡ナビゲーションは、正中構造が変化、偏位している再手術例を中心に安全性の向上を目的に2種類使い分けている。一つはaugmented reality (AR)の手法を用いたARナビゲーションで、内視鏡のライブイメージ上にwire frame image

にて腫瘍ならびに内頸動脈、視神経などの周辺構造物を重畳表示する^{7,10}。また、Volume renderingの手法を用いた3次元ナビゲーションも可能である。このシステムの大きな特徴は、①3次元構造物を頭の中で再構築する必要がない。②ナビゲーションを参照するのに術野から目を離す必要がない。③術野を越えてwire frame imageが広がっているため、術野外を予想しながら手術を進めることができる、などの点である。もう一方はpassive optical tracking systemであるいわゆるPRSナビゲーションシステムである¹⁰。CTあるいはMRIの3面図上に内視鏡の方向、位置を示す。最近ではsegmentation機能を追加し、内頸動脈を3次元的に表示することが可能となっている。

以上のような術式を、これまでに490例において施行した。内訳は下垂体腺腫369例、ラトケ嚢胞70例、頭蓋咽頭腫19例、その他32例である。

【結果】

手術用顕微鏡ならびに硬性鏡を併用することにより、鞍上進展に関しては、モンロー孔付近まで進展している症例においても、fibrous tumor以外は経鼻的アプローチにてかなりの摘出率を得ることができる(Fig.1)。海綿静脈洞内の腫瘍に関してはradio surgeryの応用などを考慮し無理な摘出は避けているが、側方伸展に関しても神経内視鏡を積極的に使用することによりかなりの部分は安全にカバーすることができる。

正中の確認にも神経内視鏡は有用であるが、側方進展に関してはさらに威力を発揮する。側方に残存した腫瘍に対する確認、観察の際には内視鏡下に海綿静脈洞を視野におさめながら手術操作を進めることができる。この目的には70度の硬性鏡が必須と考えられる。この目的に即したinstrumentsの開発が今後さらに必要とは考えられるが、現時点でも直角のring curetteや先曲がりの吸引管、腫瘍鉗子を使用することによりある程度広い範囲で側方の手術操作を行うことが可能である(Fig.2)。

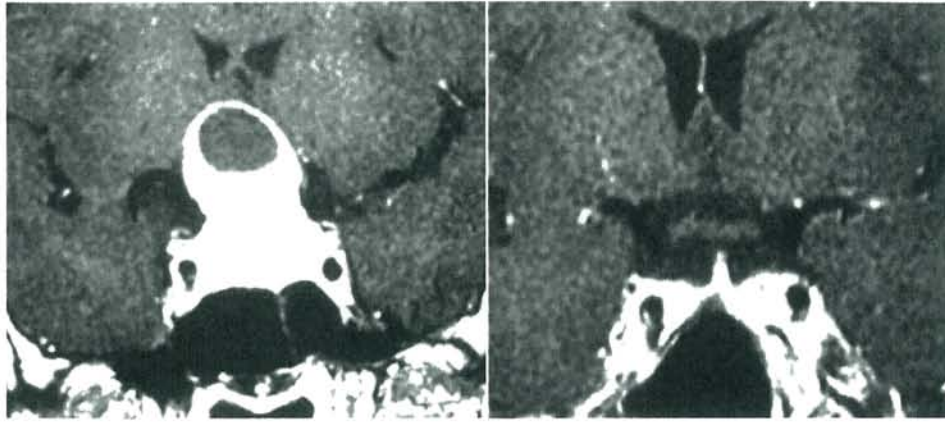


Fig.1

(Left) Preoperative gadolinium-enhanced magnetic resonance (MR) image demonstrating a huge non-functioning pituitary adenoma (34-year-old man).

(Right) Postoperative MR image showing total removal of the tumor via an endonasal transsphenoidal approach.

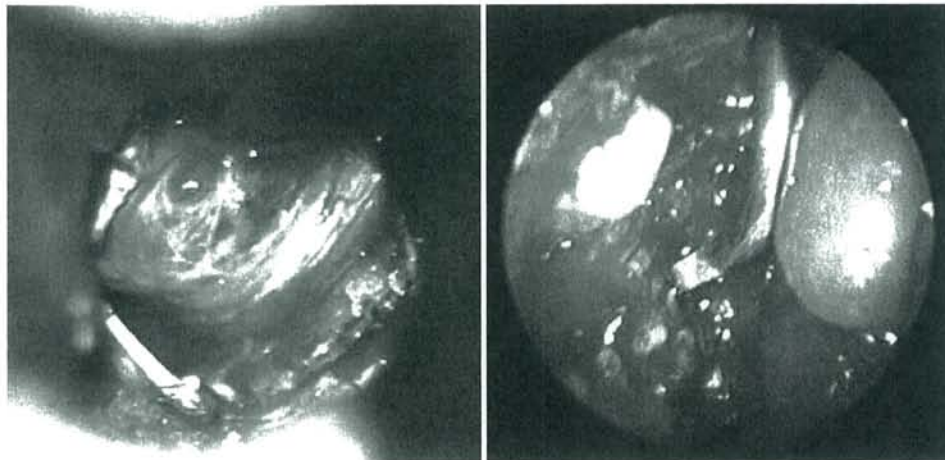


Fig.2

(Left) Intraoperative microscopic view showing arachnoid, which was coming down after resection of the main bulk of the GH-producing pituitary adenoma (33-year-old woman).

(Right) Intraoperative rigid endoscopic view with viewing angle of 70 degrees demonstrating some residual tumor on the right far lateral side, which is being resected under a rigid endoscope.

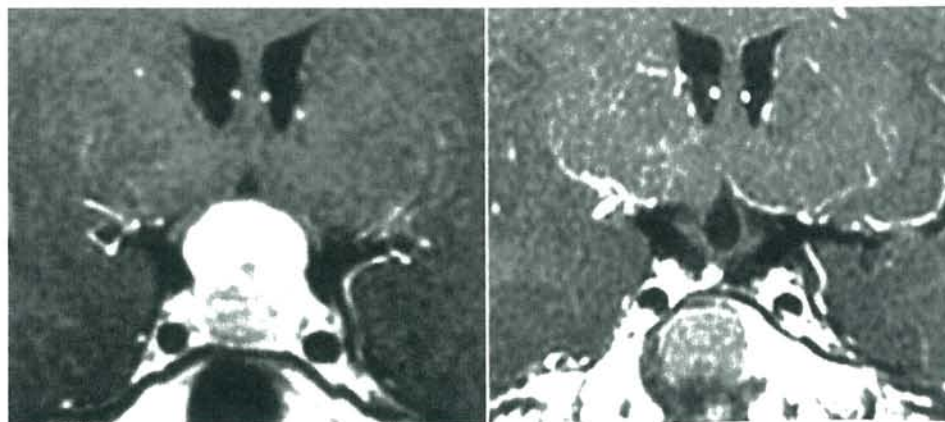


Fig.3

(Left) Preoperative gadolinium-enhanced magnetic resonance (MR) image demonstrating a craniopharyngioma (10-year-old man).

(Right) MR image at 3 years after an endonasal transsphenoidal resection showing no recurrence of the tumor.

一方、このアプローチにも限界点がある。比較的やわらかい腫瘍に関してはかなりの摘出率を得ることができるが、再手術例など、fibrous componentが増生した硬い腫瘍に関しては摘出は容易ではない。内頸動脈よりも内側といえども硬い腫瘍に関しては部分摘出にとどめざるを得ない。最近では、Radiowave technique (Surgi-Max) や PAL-1 などの modality が開発され、使用されてきてはいるが、このような症例をどのように対処するかが今後の一つの課題である。

ナビゲーションシステムは、アプローチ方向の確認という点では、骨性構造の消失している、あるいは変化している再手術例でその有用性は高いものと考えられた。すなわち、正中構造が失われている再手術例であっても、正中を確実に把握し、安全、確実な手術が可能である。また、側方のアプローチの際にも安全性向上の点で有用である。

下垂体腺腫の基本的な摘出方法として、われわれは、正常下垂体との cleavage plane を常に意識しながら摘出を進めている¹⁾。術中に観察される境界部分を microsurgical pseudocapsule と称し、lateral extension の著明な例などを除いて、基本的にはその外側を dissection plane とする術式をとっている。特に機能性下垂体腺腫に関してはこの点は重要であると考えられた¹⁾。

頭蓋咽頭腫における経鼻的摘出術の役割については、開頭術での blind spot になりやすい chiasm の ventral side がこの術式では摘出が可能であり、症例を選択することにより良好なコントロールを得られる (Fig. 3)。問題となる dural plasty であるが、われわれは髄液脂肪を充填し、硬膜を suture している。症例に応じて fascia のパッチを充てることもあり良好な結果を得ている。

上記の如く内視鏡はこの手術においては必須であり有用性が極めて高いが、内視鏡下での腫瘍摘出の操作性は、適切な器具の不足という点も含めて現時点では顕微鏡下よりも劣ると言わざるを得ない。今後の器具の開発が必要である。

手術成績の一例として acromegaly 80 症例の治療成績を示す。Cortina consensus すなわち OGT Nadir で GH 1ng/ml 以下、age, sex-matched IGF-1 の正常化という基準で remission を検討した³⁾。Over all の remission rate は 62.5% であり、術前の Knosp grade に照らし合わせると grade 0-4 でそれぞれ、84.4%, 76.9%, 42.9%, 16.7%, 0% であった。最近 4 年間に限定すると、Knosp grade 0 では 100%、grade 1 では 88.8% という結果が得られている。このシリーズでの術後下垂体機能低下については、甲状腺機能低下が 3 例に認められたが、他には永続する尿崩症を含め、機能低下は認められなかった。

【考察】

本法では顕微鏡と内視鏡の併用により、良好な操作性と広い視野を得ることが可能であり、内視鏡の

使用は必須と考える。特に側方の操作では視野角 70 度の硬性鏡が非常に有用である。鞍上部に大きく進展しているような巨大な下垂体腫瘍においても、第一選択として考慮すべきアプローチと考える。しかし、fibrous component が多くを占める腫瘍の摘出率は低下する可能性があり、経鼻的摘出術の後に、開頭術を考慮しなければならない症例があるのは事実である。特に再手術例は比較的硬く granulomatous な腫瘍も多いため摘出が困難な症例も見られる。このような症例を安全にどのように対処するかが今後の課題である。

海綿静脈洞内の腫瘍に関しては、radiosurgery の応用も考えると無理な摘出はすべきでないが、逆に言えば、radiosurgery の効果を最大限に生かすべく、海綿静脈洞内以外の部分に関しては可能な限り摘出すべきである。

今後の課題として、内視鏡下での操作性を更に向上させるために、それに応じた器具の開発などが必要であると考えられる。すなわち内視鏡特に 70 度のもので十分観察され安全な場所であるが、道具が届かないといった問題を解消する目的で現在 instrument を開発中である。

【文献】

- 1) Aust MR, McCaffrey TV, Atkinson J : Transnasal endoscopic approach to the sella turcica. *Am J Rhinology* 12 : 283-287, 1998.
- 2) Cappabianca P, Cavallo L, Colao A, de Divitiis E : Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 97 : 293-298, 2002.
- 3) Giustina A, Barkan A, Casanueva F, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S : Criteria for cure of acromegaly : a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 526-529, 2000.
- 4) Heilman CB, Shucart WA, Rebeiz EE : Endoscopic sphenoidotomy approach to the sella. *Neurosurgery* 41 : 602-607, 1997.
- 5) Jho H-D, Carrau RL : Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery : experience with 50 patients. *J Neurosurg* 87 : 44-51, 1997.
- 6) Kawamata T, Iseki H, Ishizaki R, Hori T : Minimally invasive endoscope-assisted endonasal transsphenoidal microsurgery for pituitary tumors : Experience with 215 cases comparing with sublabial transsphenoidal approach. *Neurol Res* 24 : 259-265, 2002.
- 7) Kawamata T, Iseki H, Shibasaki T, Hori T : Endoscopic augmented reality navigation system for

- endonasal transsphenoidal surgery to treat pituitary tumors : Technical note.
Neurosurgery 50 : 1393-1397, 2002.
- 8) Kawamata T, Kamikawa S, Iseki H, Hori T : Flexible endoscope-assisted endonasal transsphenoidal surgery for pituitary tumors.
Min Inv Neurosurg 45 : 208-210, 2002.
 - 9) Kawamata T, Kubo O, Kamikawa S, Hori T : Ectopic clival craniopharyngioma : Case report,
Acta Neurochir (Wien) 144 : 1221-1224, 2002.
 - 10) 川俣貴一、伊関 洋、堀 智勝 : 脳神経外科領域におけるナビゲーションシステムの現状と将来展望.
脳外 31 : 609-618, 2003.
 - 11) Kawamata T, Kubo O, Hori T : Surgical removal of growth hormone-secreting pituitary adenomas with intensive microsurgical pseudocapsule resection results in complete remission of acromegaly.
Neurosurg Rev 28 : 201-208, 2005.
 - 12) Koren I, Hadar T, Rappaport ZH, Yaniv E : Endoscopic transnasal transsphenoidal microsurgery versus the sublabial approach for the treatment of pituitary tumors : endonasal complications.
Laryngoscope 109 : 1838-1840, 1999.
 - 13) Lasio G, Ferroli P, Felisati G, Broggi G : Image-guided endoscopic transnasal removal of recurrent pituitary adenomas.
Neurosurgery 51 : 132-137, 2002.
 - 14) Rodziewicz GS, Kelley RT, Kellman RM, Smith MV : Transnasal endoscopic surgery of the pituitary gland : Technical note. Neurosurgery 39 : 189-193, 1996.
 - 15) Yaniv E, Rappaport ZH : Endoscopic transseptal transsphenoidal surgery for pituitary tumors.
Neurosurgery 40 : 944-946, 1997.
 - 16) Zada G, Kelly DF, Cohan P, Wang C, Swerdloff R : Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions : an assessment of efficacy, safety, and patient impressions.
J Neurosurg 98 : 350-358, 2003.

プロラクチノーマに対する Cabergolineの治療効果(第二報)

昭和大学 脳神経外科

飯田 昌孝、阿部 琢巳、泉山 仁、国井 紀彦、小林 信介、松本 浩明、
和田 晃、今泉 陽一、福田 直、藤田 省吾、杉山 耕一、桑名 亮輔、藤島 裕丈

【はじめに】

従来、プロラクチノーマに起因する高プロラクチン血症の薬物治療にはドーパミン作動薬であるBromocriptine(以下BC)、Terguride(以下TG)が使用されてきた。しかし、薬剤抵抗例や嘔気等の副作用による不耐容例がそれぞれ5-10%程度に認められ、服薬コンプライアンスの低下という問題が指摘されてきた¹⁾。

一方、欧米では長時間作動型D2受容体刺激薬であるCabergoline(以下CG)がすでに臨床投薬されており、数々の論文においてプロラクチン値の正常化、腫瘍容積縮小効果等でのその有用性が報告されていたが、本邦でも2003年4月より使用可能となった。

CGは消化器副作用の軽減と、1-2回/週投与での有用性により服薬コンプライアンスの改善が期待される有望な治療薬であるが、保険適用となつて間もないためか本邦におけるプロラクチノーマに対する治療効果についての報告は少ない²⁻⁴⁾。

今回我々は、昭和大学病院 脳神経外科におけるプロラクチノーマに対するCGの使用経験とその治療効果について文献的考察を加えて報告する。

【対象・方法】

本邦においてCGがプロラクチノーマの治療薬として承認された2003年4月から2005年3月までに、昭和大学病院 脳神経外科においてCG治療を行ったプロラクチノーマ症例43例中、連続3ヶ月以上の経過観察が可能であった37症例を対象とした。37例中、2名が妊娠を理由として途中CGの内服を中止した。週一回だとかえって内服を忘れてしまうとの理由で、認知症傾向の男性1名が途中CGの内服を中止した。また、怠薬が明らかとなった2名を除外しており、最終的に32症例で検討した。

プロラクチノーマの診断には1990年度 厚生省特定疾患「間脳下垂体機能障害」調査研究班の診断基準を用い、GH&PRL同時産生性下垂体腺腫、薬剤性高プロラクチン血症等を除外した。

また、当院におけるプロラクチン基準値が男性3.6-

16.3ng/ml、女性4.1-28.9ng/mlであることから、プロラクチン値の寛解を男性15ng/ml以下、女性20ng/ml以下と定義した。

32症例の内訳は、性別が男性4名、女性28名。初診時年齢は19歳から54歳、平均32.8歳(男性47.3歳、女性30.8歳)。現在加療中の年齢は22歳から66歳、平均38.3歳(男性53.3歳、女性36.1歳)。観察期間は3ヵ月から25ヵ月(平均14.0ヵ月)であった。

32例中、26例はBC、TGに対する消化器副作用等による不耐用例、高プロラクチン血症の是正が困難な治療抵抗例、または、CGが1-2回/週投与で有用性を発揮する簡便性からCGへの薬剤変更を希望した症例である。うち9症例にはすでに経鼻的腫瘍摘出術(以下TNS)等の腫瘍摘出が施行されており、再発または残存腫瘍に対してCG治療が行われている。これら他のドーパミン作動薬からCGに内服変更を要した26症例をCG変更群とした。

これらCG変更群の初診時年齢は19歳から54歳、平均33.7歳。現在加療中の年齢は22歳から66歳、平均39.9歳。観察期間は3ヵ月から25ヵ月(平均14.7ヵ月)であった。

当初よりCGを使用している6例をCG初回投与群とした。CG初回投与群は全例女性で、初診時年齢は24歳から33歳、平均29.2歳。現在加療中の年齢は24歳から35歳、平均31.0歳。観察期間は3ヵ月から15ヵ月(平均10.8ヵ月)であった。

以上、総計32例をCG変更群26例、CG初回投与群6例の二群に分けて検討した。

【結果】

①CGによるPRL値の寛解

Table.1に全症例32例のサマリーを提示する。全症例中31/32例(96.9%)でCG0.5~2mg/W(平均1.1mg/W)投与によりPRL値の寛解が得られた。CG投与前のPRL値平均は67.3ng/ml、投与後の底値は8.2ng/ml。経過観察期間は3~25ヶ月で平均14.0ヵ月であった。

CG変更群26例におけるCG変更前のドーパミン作

動薬はBC 7例、TG 19例であった。この群には経鼻的腫瘍摘出術等の腫瘍摘出が施行された9症例すべてが含まれており、再発または残存腫瘍に対してCG治療が行われた。CG変更群中25/26例(96.2%)でCG 0.5~2mg/W(平均1.0mg/W)投与によりPRL値の寛解がえられた。CGへの薬剤変更前のPRL値平均は56.7ng/ml、投与後の底値は8.9ng/ml。経過観察期間は3~25ヶ月で平均14.7ヵ月であった。

このうちBCまたはTGへの治療抵抗例は23/26例(88.5%)で、CG内服により22/23例(95.7%)でPRL値の寛解がえられた。CGへの薬剤変更前のPRL値平均は62.5ng/ml、投与後の底値は9.7ng/ml。経過観察期間は3~25ヶ月で平均15.5ヵ月であった。CGは既存のドーパミン作動薬に対する治療抵抗症例にも高いPRL抑

制と寛解率を示した。

全症例を通じて唯一のPRL値非寛解例はこの群に含まれ、38歳・女性で経蝶形骨洞的腫瘍摘出術(以下TSS)後の海綿静脈洞内の残存腫瘍に対してCGを継続投与している症例である。現在、CG 2mg/Wまで増量しているが依然としてPRL値のコントロールに難渋しており、これが唯一のCG抵抗例となっている。

また、簡便性からCGへの薬剤変更を希望した3例は、全例でPRL値の寛解をえた。

CG初回投与群では6/6例(100%)、全例でCG 0.5~2mg/W(平均1.2mg/W)投与によりPRL値の寛解がえられた。CG初回投与前のPRL値平均は113.0ng/ml、投与後の底値は5.4ng/mlであった。経過観察期間は3~15ヶ月で平均10.8ヵ月であった。

Table 1

Effect of Cabergoline on 32 prolactinoma patients.

No.	Age	Sex	Other DA	CG mg/W	Pre PRL	Nadir PRL	follow up(M)	TNS et al	Control
1	50	F	BC	0.5	104	<1	25	-	Remission
2	27	F	BC	0.5	46.5	12	25	-	Remission
3	38	F	TG	2	82.5	60.5	24	1999/1/22	Poor
4	46	F	TG	0.5	64.3	1.1	22	-	Remission
5	33	F	TG	1	85.2	1.9	22	-	Remission
6	32	F	TG	1	111	2.2	22	-	Remission
7	33	F	TG	1	173	17.2	22	2003/7/1	Remission
8	30	F	TG	1	61.1	5.9	22	-	Remission
9	40	F	TG	1	64.6	9.3	21	-	Remission
10	28	F	TG	0.5	54.6	<1	21	-	Remission
11	22	F	TG	1	57.2	14.5	20	2002/12/20	Remission
12	42	F	TG	2	106	12.7	15	-	Remission
13	52	M	TG	2	27.4	11.6	15	-	Remission
14	38	F	TG	1	38.3	<1	13	1988/11/4	Remission
15	45	F	BC	1	16.4	3	13	-	Remission
16	34	F	TG	0.5	73.2	2.7	13	-	Remission
17	42	F	BC	1	28.9	1.5	9	-	Remission
18	39	M	TG	2	21.6	3.5	9	2000/7/7	Remission
19	56	M	TG	2	12.1	<1	9	2000/8/18	Remission
20	32	F	TG	0.5	45.1	13.5	8	-	Remission
21	38	F	TG	1	50.1	1.4	8	-	Remission
22	36	F	TG	0.5	45.6	2	8	1998/9/4	Remission
23	64	F	BC	1	7.7	1.4	5	1991/8/6	Remission
24	35	F	BC	0.5	38.3	<1	5	-	Remission
25	66	M	BC	1	20.6	1	4	1994/3/25	Remission
26	40	F	TG	1	38.6	<1	3	-	Remission
27	35	F	-	1	158.2	<1	15	-	Remission
28	33	F	-	2	156.7	2.7	15	-	Remission
29	24	F	-	1	112.5	6.1	12	-	Remission
30	31	F	-	0.5	71.2	2.1	11	-	Remission
31	33	F	-	2	130.9	14.7	9	-	Remission
32	30	F	-	0.5	48.6	1.6	3	-	Remission
Ave	38.3			1.0625	67.25	8.244	14		

Table 2

Cost performance of dopamine agonists.

	成分量/錠 (mg)	基準薬価/錠 (円)	平均内服量/日 (T)	平均薬剤費用/週 (円)
BC	2.5	148.0	2.5	2590.0
TG	0.5	185.1	1.8	2332.3
CG	1.0	388.9	1.1/7	427.8

②副作用

CGに起因する副作用は、各々1名に眠気、胃部不快感を生じたのみ2/32例(6.3%)であり、程度も軽微で症状も一過性であった。消化器系等の副作用によりCG内服を中断した不耐用例は存在しなかった。週1~2回の内服で十分な効果が得られ、服薬コンプライアンスは非常に良好であった。

③薬剤費用

BCおよびTGのCG変更前の薬剤費用と、当初からCGを選択した場合の薬剤費用を比較するため、3種類のドーパミン作動薬の薬剤費用を平成16年度薬価基準を用いて週換算で比較するとi)BC 2590.0円/W、ii)TG 2332.3円/W、iii)CG 427.8円/Wであった。週換算の薬剤費用を比較すると、CGはBCやTGの薬剤費の実に約1/5~6のコストパフォーマンスを示した(Table.2)。

【考察】

既知のドーパミン作動薬とCGによるPRL値の寛解率に関する諸家の報告と比較するとWebsterらの450例報告ではBC 59%、CG 83%、Verhelstらの455例報告だとCG 86%の寛解率である。本研究では、CGはプロラクチノーマ全32症例中31例(96.9%)でPRL値を寛解させ、既知のBC.TGの治療効果を凌駕する成績をおさめた^{3,5)}。また、CGは既存のドーパミン作動薬に対する治療抵抗症例に対しても22/23例(95.7%)と高いPRL抑制と寛解率を示した。これもColaoらの治療抵抗性プロラクチノーマ110例報告の寛解率CG 51.3%を上回る成績であった⁶⁾。また、我々の症例では不耐用および治療抵抗例の出現頻度は1/32例(3.1%)と低く、特筆すべき好成績をおさめた。諸家の報告でも、CGがBCと比較して優位にPRL値を低下させ寛解に導き、既存のドーパミン作動薬ですでに寛解が得られた場合は全例、治療抵抗群は40%がCGにより寛解が得られたとの報告があり、今後、本邦でも症例を蓄積することでCGの優位性がより明確になる可能性がある。

プロラクチノーマの外科的治療および内科的治療による寛解率は共に70-80%との報告が多く、大差がない^{4,7)}。したがって、インフォームドコンセントの普及した現在では、手術リスクへの配慮により内科的治療がプロラクチノーマ治療の主流となっている。

当科におけるプロラクチノーマの加療方針も、第一に内科的治療である。しかしi)下垂体卒中を併発し、視神経等への圧迫症状が急激に出現し直ちに減圧の必要がある症例。ii)薬剤抵抗性で拳児を希望する症例。iii)患者様の内科的治療に対する経済・精神的負担が過大で、手術を希望する症例等にはTNS施行を考慮している。特にiii)の症例はTNSによる一期的外科処置で完治が期待できる、海綿静脈洞非浸潤性マイクロアデノーマにおいて選択している。当然この場合には、内科的治療の有用性を含めた十分なインフォームドコンセントをつくした後の承諾が必須である。

また、当科では以前より成長ホルモン(GH)産生性下垂体腺腫に対して、内分泌学的なホルモンレベルの正常化が腫瘍全摘出の一番の根拠となると考えて、手術中にImmuno-enzymometric assay (IEMA)法によるGH定量測定を行い、その半減期を利用して術中に全摘出を確認している⁸⁾。現在では、プロラクチノーマにもその適応を拡大しており、全摘出の信頼性アップのために、PRLの血中半減期が約60分であることを利用し、術中PRL定量測定を施行して、術中の全摘出確認を目指している。

CGに起因する副作用は、一過性で軽微な眠気と胃部不快感の出現が6.3%に認められたのみで、副作用によりCG内服を中断した不耐用例は存在しなかった。副作用出現率9-13%、不耐用率3-5%との諸家の報告と比較して良好であったが、原因については本研究では統計的検討をくわえられなかった³⁻⁶⁾。また、週1~2回の内服で十分な効果が得られ、服薬コンプライアンスは非常に良好であった。これはCGが半減期43時間の長時間作動型D2受容体刺激薬であることに起因し、患者様の精神衛生的、経済的負担の軽減に貢献している。

当科のプロラクチノーマに起因する高プロラクチン血症の薬物治療には、前述したドーパミン作動薬であるBC, TG, CGが用いられ、CGが使用可能となつてからは積極的にCG使用へ移行している。また、当院にはいち早くDPC (Diagnosis Procedure Combination)が導入されたため、投与された薬剤とその治療効果を医療経済的側面からシビアに評価する姿勢が重要視されている。Table.2に提示したごとく、週換算のCG投与量はCG 0.5~2mg/W (平均1.1mg/W)で、これま

での諸家の報告と大差はなかった。しかし、BCおよびTGのCG変更前の薬剤費用と、当初からCGを選択した場合の薬剤費用を比較するため、3種類のドーパミン作動薬の薬剤費用を平成16年度薬価基準にてらし週換算で比較してみるとi)BC 2590.0円/W、ii)TG 2332.3円/W、iii)CG 427.8円/Wと大差がたった。週換算の薬剤費用を比較すると、CGはBCやTGの薬剤費の実に約1/5~6のコストパフォーマンスを示し、この結果から医療経費の面からもCGは有用な薬剤と考えられた。

今後は、CG治療の腫瘍容積や海綿静脈洞浸潤の有無別の腫瘍縮小効果や、性腺機能の改善効果についても統計的検討をくわえていく予定であるが、CGはそのPRL寛解率の高さ、副作用の低出現率と服薬コンプライアンスの良好さ、医療経費上の優位性等から、今後のプロラクチノーマに対する内科的治療の第一選択薬になりえると考えられる。

【結語】

CGはプロラクチノーマ全32症例中31例(96.9%)でPRL値正常化に有効であった。週1~2回の内服で十分な効果が認められた。また、副作用出現率は低く、眠気、胃部不快感はいずれも軽微かつ一過性であり、服薬コンプライアンスは良好であった。また、週換算の薬剤費用を比較すると、CGはBCやTGの薬剤費の約1/5~6のコストパフォーマンスを示し、医療経済面からの優位性も認めた。CGは、今後のプロラクチノーマに対する内科的治療の第一選択薬になりえると考え報告した。

【文献】

- 1) 小野昌美, 三木伸泰, 川俣貴一, 石崎律子, 肥塚直美, 堀 智勝, 高野加寿恵, Cabergolineによるプロラクチノーマ54症例の治療成績, 日本内分泌学会雑誌, 2002 ; 78 : 38-42
- 2) Miki N, Cabergoline, a hopeful medication for prolactinomas and non-tumoral hyperprolactinemia. Intern Med. 2001 ; 40 : 845-846
- 3) Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Eng J Med 1994 ; 331 : 904-909
- 4) 石井伸明, 加藤 功, 小林浩之, 成田拓人, 岩崎善信, 清水 力, プロラクチノーマにおけるcabergolineの効果, 日本内分泌学会雑誌. 2004 ; 80 : 100-103
- 5) Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C, Beckers A. Cabergoline in the treatment hyperprolactinemia : a study in the 455 patients. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 2518-2522
- 6) Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, Volpe R, Di Salle F, Cirillo S, Annunziato L, Lombardi G. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonist : a prospective study in 110 patients. J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 2247-2252.
- 7) Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. Current management of prolactinomas. J Neuro-Oncol. 2001 ; 54 : 139-150.
- 8) Abe T, Ludecke DK. Recent primary transnasal surgical outcomes associated with intraoperative growth hormone measurement in acromegaly. Clin Endocrinol. 1999 Jan ; 50(1) : 27-35.

Expression of apoptosis-related proteins in the peritumoral brain tissue

東京女子医科大学 脳神経外科

チェルノフ ミハイル、村垣 善浩、久保 長生、堀 智勝

【Abstract】

The presence of programmed cell death in the peritumoral brain tissue was investigated in 10 formalin-fixed histological samples, containing both intracranial tumor and peritumoral brain tissue. Immunohistochemical staining for apoptosis-related proteins, namely p53, Bax, Bcl-2, Fas, and Fas-ligand was done, as well as TUNEL. Reactive astrocytes in the peritumoral brain tissue had good expression of the apoptosis-related proteins : p53 (8/10), Bax (8/10), Bcl-2 (8/10), Fas (7/10), and Fas-ligand (5/10). In 8 specimens various degree of positivity for TUNEL was identified, and each of this sample contained cells with apoptotic morphology. Alternatively, cortical neurons usually had very faint cytoplasmic staining of the apoptosis-related proteins, and no one neuronal nucleus positive for TUNEL was identified. In conclusion, reactive astrocytes in the peritumoral brain tissue may undergo programmed cell death.

【Key words】

peritumoral brain tissue, reactive astrocytosis, apoptosis-related proteins, apoptosis

【Introduction】

During the growth of the intracranial neoplasm the perilesional brain tissue is affected by compression, invasion, and influence of the metabolically active substances secreted by the tumor itself. These result in a variety of physiological, biochemical, metabolic, enzymatic and immunological changes¹⁾, including local inflammation, local decrease of cerebral blood flow with or without ischemia, and peritumoral brain edema (Fig.1). Each of the latter can initiate programmed cell death. Therefore, it might be expected, that apoptosis presents in the edematous peritumoral brain tissue and possibly plays a role in the elimination of reactive astrocytes and neuronal cell loss.

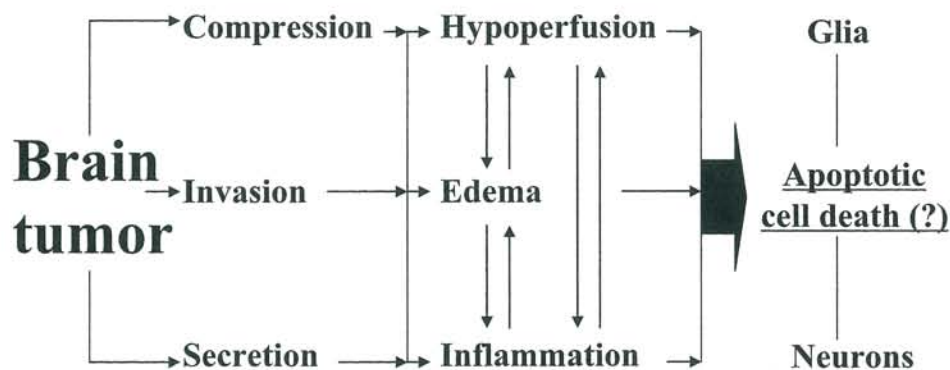


Fig.1

Schematic representation of the main pathophysiological events in the perilesional brain tissue during growth of the intracranial tumor.

[Materials and methods]

Ten consecutive cases were selected for the present study from the collection of the histological samples of brain tumors in the Laboratory of Neuropathology of the Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University. The selection was based on the good representation of the peritumoral brain tissue in the histological sample of the surgically removed initially-diagnosed intracranial neoplasm in the absence of its previous treatment (chemotherapy, irradiation). In the majority of cases the cerebral cortex was more or less represented in the histological sample. All samples were obtained during surgical removal of the supratentorial brain tumors during the period of 1999-2001 and were fixed in 10% neutral buffered formalin and processed in paraffin for routine light microscopy. In all cases hematoxylin and eosin-stained sections were available for review and often sections immunostained for glial fibrillary acidic protein and vimentin were available as well. Clinical and immunohistochemical characteristics of cases are summarized in Table 1.

Table 1

Patterns of expression of apoptosis-related proteins in the peritumoral brain tissue.

N	Age/ gender	Tumor histology	Duration of symptoms (months)	Grade of edema	PI	Immunohistochemical characteristics of the peritumoral brain tissue					
						p53	Bax	Bcl-2	Fas	Fas-ligand	TUNEL
1	24/M	mixed oligoastrocytoma	24	I	4.6%	++	+	++	-	-	++
2	55/M	mixed oligoastrocytoma	15	I	2%	+	+++	++	++	+	+/-
3	32/F	anaplastic astrocytoma	4	I	15.3%	+++	+++	+++	+++	++	+/-
4	50/F	transitional meningioma	12	II	<1%	+/-	+/-	+/-	-	+	+
5	60/M	glioblastoma multiforme	4	II	28.5%	+	++	++	++	-	+/-
6	86/M	Mts adenocarcinoma	3	II	42.7%	+++	++	++	+	+	+/-
7	52/M	Mts adenocarcinoma	2	III	35%	+++	+	++	++	++	-
8	63/M	Mts clear cell carcinoma	<1	III	9.2%	++	++	++	+	+/-	+++
9	65/F	glioblastoma multiforme	<1	III	27.5%	+/-	+/-	-	-	-	-
10	42/M	glioblastoma multiforme	<1	III	29.2%	+++	+++	++	++	+/-	+++

M, male ; F, female ; Mts, metastasis ; PI, proliferative index

Clinical factors and tumor histology

The brain tumor samples were obtained from 7 male and 3 female patients with a mean age 48.9 years (from 24 to 86 years). The duration of neurological symptoms before surgery varied from several weeks to 2 years. Basing on the retrospective analysis of preoperative MRI 3 grades of peritumoral edema had been defined³⁾: grade I - absence of edema or it extension not more than 2 cm from the tumor margin (3 cases); grade II - extension of edema beyond 2 cm from the tumor margin up to one half of the cerebral hemisphere (3 cases); grade III - extension of edema to more than 1/2 of the cerebral hemisphere (4 cases). The histological diagnosis was based on the criteria of WHO⁴⁾: there were 3 glioblastomas, 3 metastatic tumors, 2 low-grade gliomas, anaplastic astrocytoma and meningioma (one of each).

Immunohistochemistry

Expression of MIB-1, p53, Bax, Bcl-2, Fas, and Fas-ligand were determined immunohistochemically on paraffin sections by Nichirei Simple Stain Max-PO (multi) Protocol, using mouse monoclonal antibodies for Ki-67, p53 (clone DO7), and Bcl-2 (all supplied by DAKO A/S, Denmark), and rabbit polyclonal antibodies for Fas, Fas-ligand (both supplied by Nichirei Corporation, Tokyo, Japan), and Bax (Santa Cruz Biotechnology Inc., U.S.A.).

Sections were deparaffinized in xylene and ethanol and rehydrated. For MIB-1, p53 and Bcl-2 staining antigen retrieval was performed in a microwave oven (heating 15 min at 91^oC with subsequent cooling down for 30 min to 40^oC), using antigen retrieval buffer (DAKO A/S, Denmark) at 1:10 dilution. Blocking of endogenous peroxidase was done in 3% hydrogen peroxide for 10 minutes. After double washing in TRIS-buffer sections were treated with 10% milk for 5 minutes to block non-specific protein binding and then incubated for 2 hours in a humidity chamber at room temperature with the primary antibodies (MIB-1, 1:100; p53, 1:500; Bcl-2, 1:100; Bax, 1:1000; Fas and Fas-ligand, diluted by supplier). After thorough washing in TRIS-buffer sections were incubated for 30 min in a humidity chamber with Max-PO (multi) (Nichirei Corporation, Tokyo, Japan). After repeat washing in TRIS-buffer staining was visualized using diaminobenzidine (DAB) (Nichirei Corporation, Tokyo, Japan), counterstained with hematoxylin, and examined microscopically. Sections with omitted primary antibodies were used as a negative control, whereas lymphoma sample as a positive one.

Evaluation of apoptosis was performed by TUNEL method, using standard protocol of Apoptosis in situ Detection Kit (Wako, Osaka, Japan). Briefly, after deparaffinization and rehydration samples were incubated with Protein Digestion Enzyme at 37^oC for 10 min. For detection of fragmented DNA samples were incubated with terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) Reaction Mix at 37^oC for 20 min. Endogenous peroxidase activity was blocked in 3% hydrogen peroxide for 10 minutes. After this the samples were incubated with POD-conjugated antibody at 37^oC for 10 min. The thorough washing in PBS-buffer followed each step of the procedure. Staining was visualized using diaminobenzidine (DAB). DNAase-treated positive control was used, as well as unlabeled experimental negative control with omitted TdT, and lymphoma sample as positive control.

Samples were evaluated by two different investigators. Proliferative index of the tumor was calculated as an average percentage of MIB-1 positive cells in the best stained tumor areas (up to five) with a total amount of cells not less than 1000. Protein expression was analyzed in different fields of tumor and peritumoral brain tissue. Staining was considered positive if distinct cytoplasmic staining was present regardless of its intensity. Depending on the percentage of labeled cells in the best stained areas following scoring system was used: +++, more than 50% of stained cells; ++, from 25 to 50% of stained cells; +, up to 25% of stained cells; +/-, only few stained cells; -, absence of staining.

Statistics

Non-parametric statistical analysis was done. The level of significance was determined at $P < 0.05$.

[Results]

Reactive astrocytes in the peritumoral brain tissue had good nuclear expression of p53 (8/10) and cytoplasmic staining of Bcl-2 (8/10), Bax (8/10), Fas (7/10), and Fas-ligand (5/10). Representative cases are presented on Fig.2 and 3. The distribution of positive cells was unequal being the highest in the vicinity to the tumor margin. In 8 specimens various grading of positivity for TUNEL was identified, and each of this sample contained cells with apoptotic morphology. No correlation of the pattern of expression of apoptotic-related proteins and TUNEL positivity with investigated clinical factors (age and gender of the patient, duration of symptoms, grade of the peritumoral edema), as well as tumor grade and proliferative activity was found. Cortical neurons usually had very faint cytoplasmic staining of the apoptosis-related proteins (Fig.4), which was considered as false positive. No one neuronal nucleus positive for TUNEL was identified.

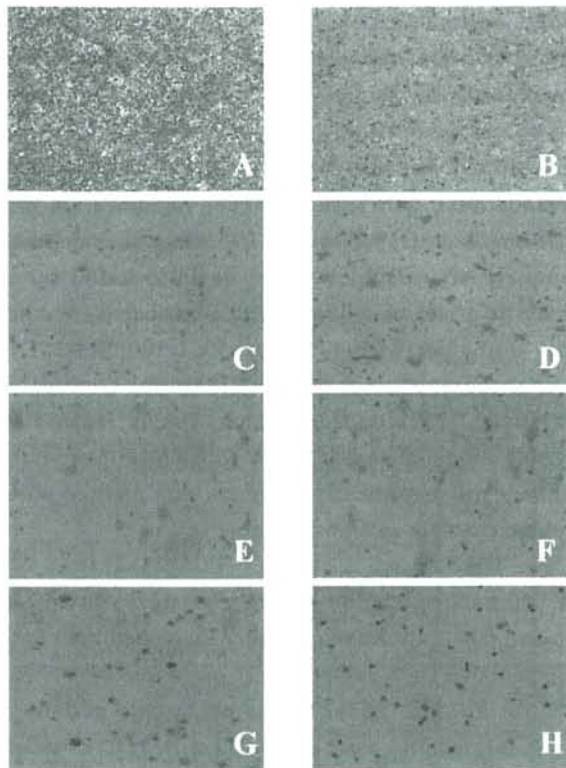


Fig.2

Pattern of immunohistochemical staining in Case 8: metastasis of the clear cell carcinoma (A), peritumoral brain tissue (B), p53 (C), Bax (D), Bcl-2 (E), Fas (F), Fas-ligand (G), TUNEL (H).

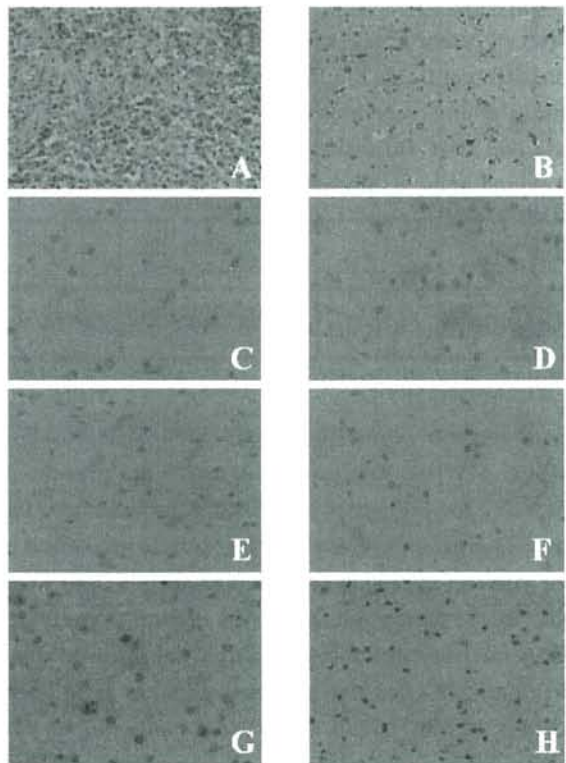


Fig.3

Pattern of immunohistochemical staining in Case 10: glioblastoma multiforme (A), peritumoral brain tissue (B), p53 (C), Bax (D), Bcl-2 (E), Fas (F), Fas-ligand (G), TUNEL (H).

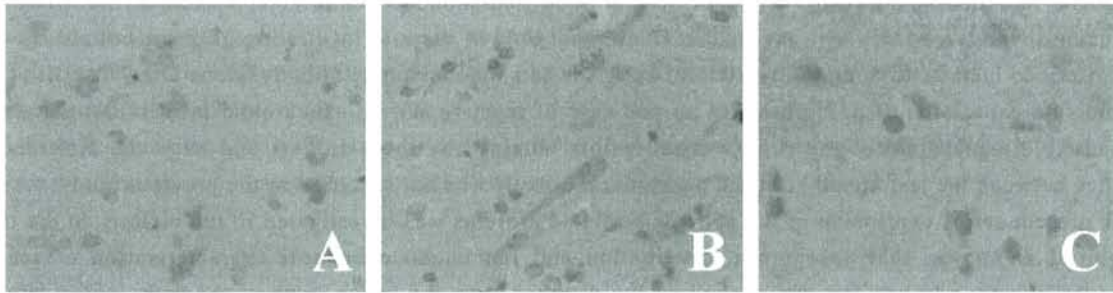


Fig.4
Pattern of immunohistochemical staining of neurons in the peritumoral brain tissue for p53 (A), Bax (B), and Bcl-2 (C).

[Discussion]

Reactive astrogliosis is the most important morphological process in the peritumoral brain tissue, which is accomplished through processes of hypertrophy, hyperplasia, and lengthening of the cellular prolongations. It can be found both in the vicinity of the tumor margin and distantly, and there is evidence that brain edema is the most important contributor for realization of the gliosis in a distance from the lesion¹⁰). Whereas hyperplasia of reactive astrocytes occurs through mitotic division, the process of their elimination is still obscured. Presence of programmed cell death has been highly expected and obtained confirmation in the present study, because high rate of TUNEL positive cells with apoptotic morphology was found among reactive astrocytes in the peritumoral brain tissue.

Despite the strong evidence, that elimination of reactive astrocytes is accomplished through programmed cell death, the mechanisms of its initiation are not clear. It was shown previously, that experimental vasogenic brain edema could induce apoptosis^{7,8}), but in the present study patterns of expression of apoptotic-related proteins and TUNEL positivity did not show statistically significant correlations with the grade of the peritumoral edema, as well as with other investigated clinical parameters. Therefore, peritumoral brain edema may have not significant contribution on the initiation of the programmed cell death in the peritumoral brain tissue. It should be marked, however, that investigated cohort of samples was too small and highly heterogeneous, therefore results of statistical analysis should be accepted with critics.

Another opened question is the type of signalling pathways leading to programmed cell death of reactive astrocytes. A transmembrane protein Fas/Apo-1, which transduces apoptotic signals after ligation by its natural ligand was proposed as a possible contributor to human astrocyte apoptosis⁹). However, whereas strong upregulation of Fas and Fas-ligand in reactive astrocytes of the zone of anterograde degeneration after experimental stereotactic lesion of the entorhinal cortex of adult rats had been demonstrated it was not associated with programmed cell death²). Another possible mechanism of programmed cell death in reactive astrocytes is the mitochondrial apoptotic pathway, which is regulated by the members of Bcl-2 protein family. Proapoptotic protein Bax, which is expressed in all cell types in the human central nervous system, induces permeabilization of the outer mitochondrial membrane and effects component of the respiratory chain in the inner mitochondrial membrane. Antiapoptotic protein Bcl-2 blocks apoptosis by arresting cells in the G₀/G₁ phase of the cell cycle. Krishna et al⁵) found large percentage of the reactive astrocytes immunostained for Bcl-2 protein in 90% of surgically removed non-neoplastic brain lesions associated with reactive gliosis. In the present study, reactive astrocytes in the peritumoral brain tissue showed high rate of Fas/Fas-ligand and Bax/Bcl-2 expression, but actual pathways leading to their apoptosis should be investigated further.

Nuclear p53 immunoreactivity had been demonstrated in a proportion of reactive astrocytes in progressive multifocal leukoencephalopathy⁶⁾. In the present study immunohistochemical expression of that protein by peritumoral reactive astrocytes was constant finding not only in cases of infiltrating gliomas, but also in well-circumscribed metastatic tumors. Previously, using the same monoclonal antibody (clone DO-7) Yaziji et al¹¹⁾ did not find expression of p53 protein in no one case of reactive astrogliosis around intracranial neoplasms. The possible explanation of the controversial results obtained by these authors and us is the difference of distance between the lesion and biopsied peritumoral area. It was not specified in the previous study, whereas in the present series expression of the apoptosis-related proteins was investigated in the vicinity to the tumor margin. It is known, that appearance, distribution and immunohistochemical characterization of reactive astrocytes is very non-uniform and depend on the distance from the lesion, type of the pathological process, and location (cortex vs. white matter)¹¹⁾. Therefore, it can be speculated, that proximal and distant reactive astrocytes in the peritumoral brain tissue have different patterns of p53 immunopositivity.

In the present study, the cytoplasmic expression of the apoptosis-related proteins in the peritumoral cortex was so faint, that was considered false positive. Under normal conditions, however, cortical neurons in the adult brain express Bcl-2⁵⁾. Therefore, the possible downregulation of this antiapoptotic protein in the peritumoral neurons can be bear in mind and should be investigated further, as well as actual mechanisms of the neuronal loss in the vicinity of intracranial neoplasm.

[Conclusion]

There is strong evidence that elimination of reactive astrocytes in the peritumoral brain tissue is accomplished through programmed cell death, however, the factors influencing its initiation are still obscured. Signaling pathways should be also investigated further: p53, Bax and Fas can be important contributors, either separately or together. No data was obtained in favor of neuronal apoptosis in the peritumoral brain tissue, therefore its role in neuronal loss in the vicinity of brain tumor is not clear.

[Acknowledgements]

Authors are very thankful for Mr. T. Sakayori for his excellent technical assistance. Dr. M.F. Chernov is a recipient of the Japanese Government (Monbusho) Scholarship at the Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University. His research is partially supported by grant from Japan Brain Foundation.

[References]

- 1) Beaumont A, Whittle IR : The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 142 : 1-15, 2000
- 2) Bechmann I, Lossau S, Steiner B, et al : Reactive astrocytes upregulate Fas (CD95) and Fas ligand (CD95L) expression but do not undergo programmed cell death during the course of anterograde degeneration. *Glia* 32 : 25-41, 2000
- 3) Kazner E, Wende S, Grumme T, Lanksch W, Stochdorph O (Eds) : Computed tomography in intracranial tumors : differential diagnosis and clinical aspects. Berlin : Springer-Verlag, 1982
- 4) Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW : Histological typing of tumours of the central nervous system. Berlin : Springer-Verlag, 1993
- 5) Krishna M, Smith TW, Recht LD : Expression of bcl-2 in reactive and neoplastic astrocytes : lack of correlation with presence or degree of malignancy. *J Neurosurg* 83 : 1017-1022, 1995
- 6) Lammie GA, Beckett A, Courtney R, et al : An immunohistochemical study of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 88 : 465-471, 1994
- 7) Morita-Fujimura Y, Fujimura M, Kawase M, et al : Release of mitochondrial cytochrome c and DNA fragmentation after cold injury-induced brain trauma in mice : possible role in neuronal apoptosis. *Neurosci Lett* 267 : 201-205, 1999
- 8) Murakami K, Kondo T, Sato S, et al : Occurrence of apoptosis following cold injury-induced brain edema

- in mice. *Neuroscience* 81 : 231-237, 1997
- 9) Saas P, Boucraut J, Quiquerez A-L, et al : CD95 (Fas/Apo-1) as a receptor governing astrocyte apoptotic or inflammatory responses : a key role in brain inflammation? *J Immunol* 162 : 2326-2333, 1999
 - 10) Schiffer D : *Brain tumors : biology, pathology, and clinical references*, 2nd ed. Berlin : Springer-Verlag, 1997
 - 11) Yaziji H, Massarani-Wafai R, Gujrati M, et al : Role of p53 immunohistochemistry in differentiating reactive gliosis from malignant astrocytic lesions. *Am J Surg Pathol* 20 : 1086-1090, 1996

Proton-MRSによる悪性脳腫瘍の治療方針決定

聖マリアンナ医科大学 脳神経外科

吉田 泰之、田中 克之、橋本 卓雄

【はじめに】

Proton-Magnetic resonance spectroscopy (H^1 -MRS)とは、MRの原理を用いて非侵襲的にその部位の代謝の状態を知ることができ様々な疾患で応用されている。脳神経外科領域でも診断の補助として使用されており、近年の撮像技術の発展に伴いその有用性、重要性が報告されている^{1,2)}。なかでも脳腫瘍では手術前に腫瘍の種類、良性悪性の判断ができることより各施設で実施、応用されていることは周知の通りである。本学では H^1 -MRSを用いた画像診断とともに腫瘍性病変の治療効果判定にも応用しているため、症例を提示してその有用性と問題点を示す。

【対象および方法】

対象は1998年から2005年までに化学療法を施行し、経過を H^1 -MRSにて追跡しえた8例である。内訳は退形成星状細胞腫4例(大脳神経膠腫症を1例含む)、退形成混合膠腫2例、膠芽腫1例、視床腫瘍(病理確定診断なし)1例である。

方法はMRIおよび H^1 -MRSはPHILIPS社製Gyrosan NT Intera/Master 1.5Tを使用、 H^1 -MRSの撮影条件はPRESS(point resolved spectroscopy)法にてTR/TE=2000ms/136msに設定し、 $1\sim 8\text{cm}^3$ のsingle voxelにて腫瘍性病変の関心領域について測定した。関心領域とは造影増強効果を示す病変に関してはその部位を、また造影増強効果を示さない病変に関してはFLAIRにて高信号域とした。得られたspectroscopyに関しては、必ず対象となる対側(正常脳組織)のspectroscopyと比較することにより正確な比とした。

化学療法2~3クール毎に H^1 -MRSを前述の条件にて施行、コリン値(choline peak)、クレアチン値(creatine peak)、N-アセチルアスパラギン酸値(N-acetyl-aspartate: 以下NAA peak)、乳酸値(Lacate peak)や脂肪値(Lipid peak)の出現、コリン/クレアチン比(choline/creatine; 以下Cho/Cr)の経時的変化を追跡し、化学療法毎に施行しているMRIにおける効果判定と比較した。

【結果】

2005年4月までで、死亡例2例、治療終了例1例、治療継続例5例である(Fig.1)。死亡した2例(退形成星状細胞腫1例、膠芽腫1例)においては臨床症状やMRIにて増悪を来す前に、治療開始前と比較しCho/Cr比が上昇し、増悪を予測しえた。また治療終了例(退形成星状細胞腫1例)ではGd-EDTAにて造影増強効果を示すにもかかわらず、治療開始前と比較しCho/Cr比の低下、Lacate peakやLipid peakの出現が見られ壊死と判断、最終的にはFDG-PETにてCRを確認し治療を終了できた。現在治療中の5例ではKPS 90~100%であり、MRIにて造影増強効果を示す3例(退形成星状細胞腫1例、退形成混合膠腫2例)ではCho/Cr比が低く、活動性が低いと判断している。また残りの2例に関しては1例は大脳神経膠腫症、1例は視床腫瘍であり造影増強効果を示さないため、Cho/Cr比の変化にて治療効果を判定している。代表例を以下に3例示す。

〈症例①〉

28歳 男性

主 訴：けいれん重積発作。

経 過：1998年10月に上記にて当院救命救急センターに搬送となり、頭部CT上右前頭葉に腫瘍性病変を認め開頭腫瘍摘出術を施行、病理診断は退形成星状細胞腫であったため、化学療法(ACNU/VP16併用療法)と放射線療法(拡大局所 60Gy)を施行した。6ヶ月後痙攣発作にて入院、頭部MRI上腫瘍増大を認め、化学療法を変更(CDDP/VP16併用療法)した。しかし1年後に頭部MRI上再度、腫瘍増大を確認したため、高気圧酸素療法併用化学療法を開始した。

治療経過中の H^1 -MRSを示す(Fig.2)。腫瘍病変部の造影効果はそのままであったが、choline peak, creatinine peakは徐々に低下し、病変部も嚢胞性変化を来した。2年4ヶ月を治療し、 H^1 -MRSの所見から治療効果ありと判断、FDG-PETを行うも取り込みはなく(Fig.3)、可能性として腫瘍性病変はあるも糖代謝低下脳血管関門の障害は残った状態と判断、治療を終了した。

その後の経過も H^1 -MRSにて見ているが、やはり対象関心領域におけるcholine peakの上昇はなく、CRにて経過している。

Age Sex	Diagnosis	GOS	Chemotherapy	RT	effect
28 y.o. Male	Anaplastic Astrocytoma	GR	ACNU+VP-16 CBDCA+HBO	60Gy	CR
18 y.o. Male	Gliomatosis cerebri	D	ACNU+VP-16 CBDCA+HBO	40Gy	NC
44 y.o. Male	Anaplastic oligoastrocytoma	GR	ACNU+VP-16	60Gy	NC
28 y.o. Female	Anaplastic Astrocytoma	D	ACNU+VP-16 CBDCA+HBO	54Gy	PD
71 y.o. Female	Glioblastoma	D	ACNU+VP-16 CBDCA+HBO	50.4Gy	PD
37 y.o. Male	Brain stem glioma (No pathological diagnosis)	GR	ACNU+VP-16 CBDCA+HBO	54Gy	NC
48 y.o. Male	Anaplastic oligoastrocytoma	GR	INF+ACNU	50Gy	NC
71 y.o. Female	Anaplastic Astrocytoma	GR	ACNU+VP-16 CBDCA+HBO	60Gy	NC

Fig.1
Summary of patients.

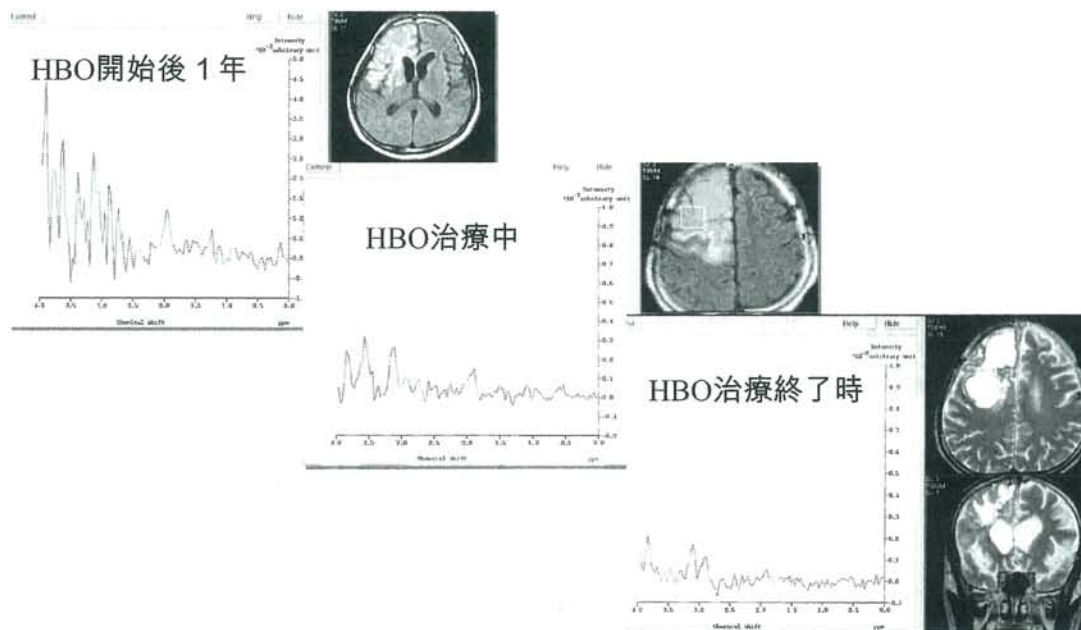


Fig.2
Longitudinal proton-MRS of Case 1.

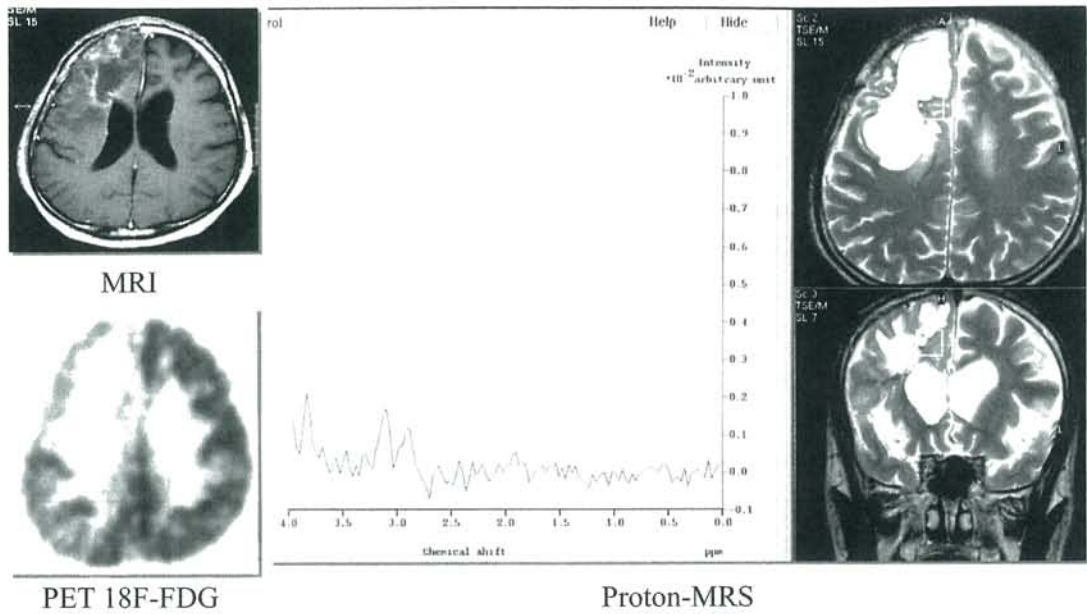


Fig.3
Final MRI, PET and proton-MRS of Case 1.

〈症例②〉

44歳 男性

主 訴：けいれん重積発作。

経 過：1986年12月に上記にて発症、左前頭葉に腫瘍性病変を認め開頭腫瘍摘出術を施行、病理診断は退形成混合膠腫であったためIFN β 療法施行した。1992年に腫瘍再増大認め、放射線療法(拡大局所50Gy)を追加した。1998年に外来通院中、病変部の造影増強効果の増大を認め、H¹-MRSならびTl cintigraphyを行い、それぞれcholine peakの上昇とTlの取り込みを認め、再開頭腫瘍摘出術を行ったが、病理学的所見では強い変性と腫瘍性病変を認めるものの著しい悪性化の所見は見られなかった。化学療法(ACNU/VP16

併用療法)を行い、1年後でTl cintigraphyの取り込みも消失、H¹-MRSでのcholine peakの低下を認め、NAAの低下から活動性の低下を示しており治療効果ありと考えた。そのため化学療法も終了し経過観察とした。

この間、定期的に3ヶ月ないし6ヶ月毎のH¹-MRSを行うも変化なく経過。しかし、3年後の2003年8月に造影病変の増大を認めたため、再度Tl cintigraphyを施行し取り込みを確認、さらにH¹-MRSでもcholine peakの上昇を認め(Fig.4)、高気圧酸素療法併用化学療法を行った。治療開始前とその後の経過を示す(Fig.5)。やはりcholine peakは徐々に低下し、造影増強病変部も縮小していることから治療効果ありと判断、現在も治療を継続中である。

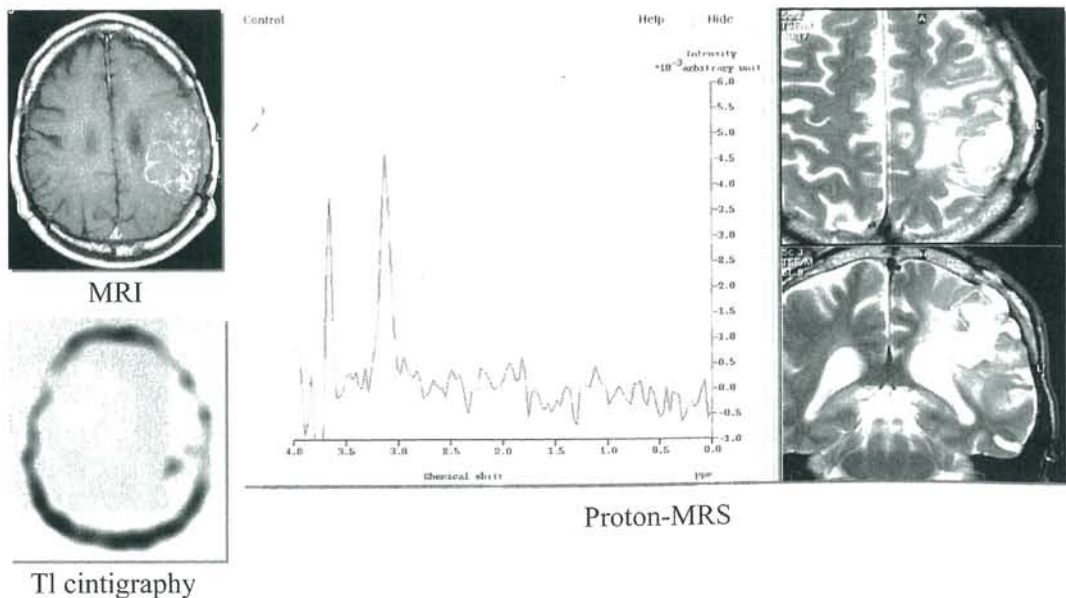


Fig.4
MRI, Tl cintigraphy and proton-MRS of Case 2 at second recurrence.

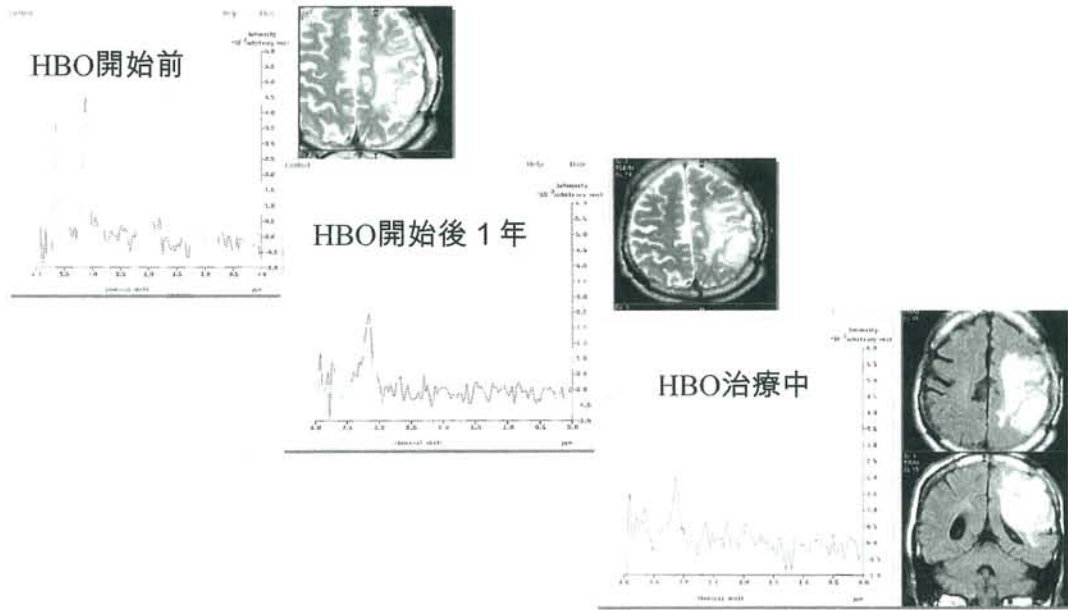


Fig.5
Longitudinal proton-MRS of Case 2.

〈症例③〉

37歳 男性

主 訴：右片麻痺、歩行障害。

経 過：2003年10月に上記にて発症、入院時MRIおよび H^1 -MRSにて神経膠腫との診断を行った(Fig.6)。化学療法(ACNU/VP16併用療法)と放射線療法(拡大局所54Gy)を施行した。しかし2クール目終了後、MRIのFLAIRにて高信号域の増大を認めたため、高気圧

酸素療法下化学療法へ治療を変更した。その後、症状は改善傾向で現在も治療中である。

治療経過中の H^1 -MRSを示す(Fig.7)。初診時はNAAが正常の半分程度、著しいCho/Cr比の上昇、脂肪(lipid)の存在の所見を認めるが、徐々にcholine peak, creatinine peakの低下、Cho/Cr比の低下、また放射線治療後のNAAの変化も捉えている。

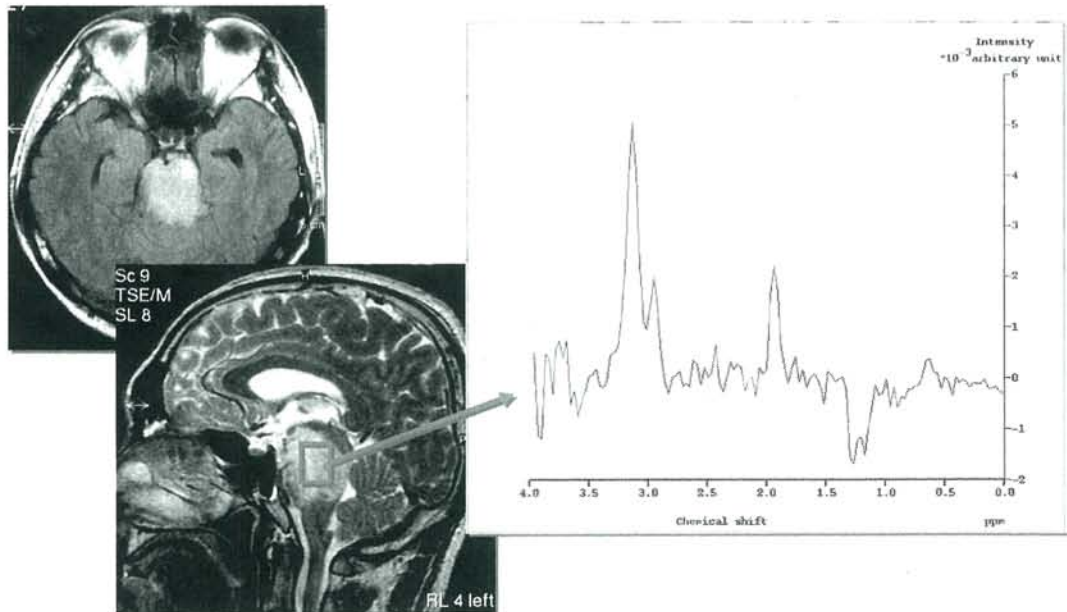


Fig.6
Initial MRI and proton-MRS of Case 3.

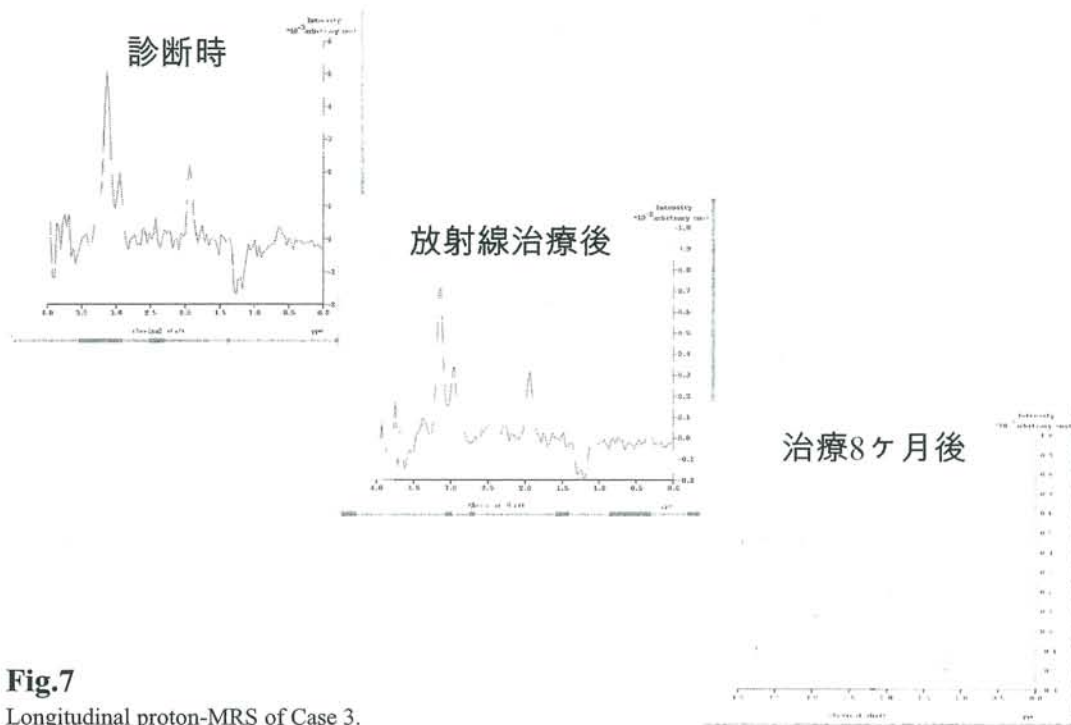


Fig.7
Longitudinal proton-MRS of Case 3.

【考察】

H¹-MRSは特定の化学物質の相対的量的変化を捉えることが可能であることから、In Vivoにて非侵襲的に病変部が腫瘍性病変か非腫瘍性病変かなどの性質診断が、そのシグナルのパターン化により可能である³⁾。例えば、脳腫瘍や転移性脳腫瘍の診断確定はまず可能であり、さらにそのpeakのpatternから腫瘍性病変の悪性度診断や放射線治療の遅発性障害の経過観察などにも臨床応用されている⁴⁻⁶⁾。

実際に臨床で脳腫瘍の経過観察を行っている造影増強を受けた病変に対して、腫瘍の再発もしくは増大なのか放射線治療後の壊死なのか悩むことが多く、Tl cintigraphyやFDG-PETなどを用いた検査により鑑別診断を行うようになってきているが、ただしその取り込み像でも完全に鑑別することの難しさも報告されている。そこでcholineやcreatinine、さらにNAAのpeakを同条件で検査し比較することで、同一症例における治療効果判定に応用できるのではないかと考えた。

実際、経時変化における効果判定は結果のごとく、治療を終了できた症例では診断の補助となり、また再発に関しては臨床症状やMRIにて増悪を来す前に、H¹-MRSにてCho/Cr比が治療開始前と比較し上昇、増悪を予測しえた。さらに視床腫瘍のような造影増強効果を示さない病変に関しても、Cho/Cr比の変化にて治療効果を判定できている⁷⁾。

これまでの有用性に加えて、造影所見が乏しい腫瘍性病変において、臨床症状とともに患者ならびその家族に治療効果を視覚的に伝えることができることはその有用性を高く評価できる。また常にその経過観察中に造影増強効果のある腫瘍性病変を示すことは患者ならびその家族への心理的な不安を増長しかねなかったが、経時変化にてH¹-MRSを施行し比較することによってそれを克服していると考えられる。また逆に一見同じように見える病変でもcholine peakを見ていくことで早期の再発を捉え、その対応も早く行うことが可能となった。

以上のように治療効果判定にある程度の有用性を示すことができるが、一方で以前から指摘されている関心対象領域の設定の困難さがある。一部の報告にあるように神経膠芽腫になるほどそのpeakは低下するというのもその対象領域の設定に左右されると思われる。腫瘍中心部が壊死性変化に陥ってくる悪性脳腫瘍ではそのvoxelの設定に細心の注意を払い、慎重に診断することが大切である^{8,9)}。

今後の課題としては、やはり関心対象領域を多く捉えるようにmulti-voxelのH¹-MRSの使用と、さらなるシグナルpatternの解析の必要性である。たとえば良性腫瘍である髄膜腫においてcholine peakはなぜ軽度高いのか、などである¹⁰⁾。課題は多く残されているが、非常に有用性の高い検査法であると考えているので報告した。

【結語】

化学療法の効果判定としてMRI等の画像検査の変化が使用されているが、臨床症状や造影MRIにて変化を示さない場合や、もともと造影増強効果を示さない腫瘍においても、 H^1 -MRSの経時的変化は腫瘍の代謝状態から生物学的活性を的確に捉え、効果の判定方法として非常に有用であった。

【文献】

- 1) Kinoshita Y, Kajiwara H, Yokota A and Koga Y. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors : An in vitro study. *Neurosurgery* 1994 ; 35 : 606-614.
- 2) Hartmann WM, Herminghaus S, Krings T, Marquardt G, Lanfermann H, Pilatus U and Zanella FE. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002 ; 44 : 371-381.
- 3) Imamura K. Proton MR spectroscopy of the brain with a focus on chemical issues. *Magn Reson Med Sci* 2003 ; 2 : 117-132.
- 4) Carpinelli G, Carapella CM, Palombi L, Raus L, Caroli F and Podo F. Differentiation of glioblastoma multiforme from astrocytomas by in vitro 1H MRS analysis of human brain tumors. *Anticancer Res* 1996 ; 16 : 1559-1564.
- 5) Speck O, Thiel T and Hennig J. Grading and therapy monitoring of astrocytomas with 1H -spectroscopy : Preliminary study. *Anticancer Res* 1996 ; 16 : 1581-1586.
- 6) Shimizu H, Kumabe T, Shirane R and Yoshimoto T. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *AJNR Am Neuroradiol* 2000 ; 21 : 659-665.
- 7) Usenius JP, Vainio P, Hernesniemi J and Kauppinen A. Choline-containing compounds in human astrocytomas studies by 1H NMR spectroscopy in vivo and in vitro. *J Neurochem* 1994 ; 63 : 1538-1543.
- 8) Kimura T, Sako K, Gotoh T, Tanaka K and Tanaka T. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in brain lesion with ring-like enhancement. *NMR Biomed.* 2001 ; 14 : 339-349.
- 9) Ricci PE, Pitt A, Keller PJ, Coons SW and Heiserman JE. Effect of voxel position on single-voxel MR spectroscopy findings. *AJNR Am Neuroradiol* 2000 ; 21 : 367-374.
- 10) Shiino A, Nakasu S, Matsuda M, Handa J, Morikawa S and Inubushi T. Noninvasive evaluation of the malignant potential of intracranial meningiomas performed using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg* 1999 ; 91 : 928-934.

Malignant astrocytomaにおける広範囲切除の意義

The radical resection of malignant astrocytoma

日本大学医学部 脳神経外科

荻野 暁義、太田 隆、小峰 千明、横山 貴一、
福島 崇夫、渡邊 学郎、吉野 篤緒、片山 容一

【要約】

当施設におけるmalignant astrocytomaの治療成績より、広範囲切除の予後因子としての意義について検証するとともに、手術戦略を検討した。対象は画一されたプロトコールにて治療された成人大脳半球の初発 malignant astrocytoma 92例とした。予後予測因子としては、年齢、性別、組織型、手術摘出度、術前KPS、術後KPS、および補助療法について検討した。手術摘出度は術後72時間以内の造影MRIにて残存が認められないものを根治的手術、残存の認められるものを姑息的手術と定義した。Log-rank検定では、年齢、組織型、手術摘出度、術前KPS、術後KPSが非再発期間と生存期間の双方における有意な予後因子として抽出された。これらの因子に対する多変量解析では、組織型、術後KPSが非再発期間と生存期間の双方における独立した予後因子であった。手術摘出度は非再発期間において独立した予後因子であった。さらに手術摘出度と術後KPSとの関係をみると、根治的手術群では術後KPSが良好であり、姑息的手術群では術後KPSが悪化する傾向を認めた。なお、姑息的手術群での術後KPSの悪化は、術後出血や脳浮腫の増悪によるものであった。根治的手術は予後良好因子であるとともに、独立因子である術後KPSを良好に保ち得るものであった。一方、姑息的手術では術後KPSの悪化につながり得るため、根治的手術が不可能な時は安易な姑息的手術はせずに生検程度に留めるべきである。

Key words : anaplastic astrocytoma, glioblastoma multiforme, radical resection, KPS

【はじめに】

malignant astrocytomaにおける広範囲腫瘍摘出術の意義は依然として確立されたものではない。1989年から2003年までに発表されたlevel III evidenceの23論文を検証した篠田ら¹⁾の総説によれば、手術摘出度を独立した予後因子と認めているのは半数にも満たない。これらを評価するうえでの最大の問題は、手術摘出度の定義が一定していないことである。表現としては「全摘出」、「亜全摘出」、「部分摘出」、「生検」と表記される事が多いが、これらは術者の主観により決められている。また、malignant astrocytomaにおける術後MRIの評価では、術者の判断による全摘出と画像上の全摘出は一致せず、画像上の全摘出が少ないことが報告されている²⁾。そして、416例のglioblastomaを対象としたAnderson癌センターからの報告³⁾ではMRIにて客観的に摘出率を評価した場合、腫瘍体積が98%以上摘出されれば、生存期間は有意に延長しうることが示されている。これらの報告はmalignant astrocytomaにおいて、客観的に広範囲切除と評価されうる手術が行われれば、予後が改善することを示唆している。しかし、機能予後が当然問題となる。

そこで、当施設において治療された大脳半球の初発 malignant astrocytoma 92例に対して広範囲切除が予後に影響を及ぼすか、また手術摘出度と術後神経症状の関係を検証した。そして、それらの結果より治療戦略を検討した。

【対象および方法】

1991年4月から2004年10月までに、同一のプロトコールで治療された、大脳半球の malignant astrocytoma (WHO分類⁴⁾でのanaplastic astrocytoma (AA) または glioblastoma multiforme (GBM)のうち、18歳未満、再発例を除く92例を対象とした。内訳は、男性が51例、女性が41例で、病理組織学的にはAAが35例、GBMが57例であった。年齢は19歳から83歳で、中央値55歳であった。なお、eloquent area近傍腫瘍では運動誘発電位や硬膜下電極を用いた脳機能マッピングやモニタリングが行われており⁵⁾、1996年以降では覚醒下手術を併用している⁶⁾。

年齢、性別、組織型、手術摘出度、術前後のKarnofsky Performance Scale (KPS)、補助療法の種類を予後予測因子とし非再発期間及び生存期間に対して検討した。

手術摘出度は術後72時間以内のGd造影MRIにて増強部分の残存が認められないものを根治的手術、認められるものを姑息的手術と2群に分けた。術前KPSは手術直前、術後KPSは補助療法開始時に評価した。連続変数である年齢、KPSについては、母集団におけるそれぞれの中央値を基準にして2群に分けて検討した。補助療法は2002年4月以降ではO6-methylguanine-DNA methyltransferase 遺伝子のメチル化解析に基づく個別化化学療法を行い⁷⁾、それ以前では全例 interferon- β 、1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl-3-2 (2-chloroethyl)-3-nitrosourea(ACNU)、放射線療法(IAR療法)を行っている。非再発期間は、補助療法開始日よりMRIにて再発と診断したまでの期間とし、生存期間は死亡日までの期間とした。予後予測因子はlog-rank検定により有意差検定を行った。log-rank検定にて有意差を認めた因子については、比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。両群間の差異につ

いては、名義変数は χ^2 検定またはFisher検定、連続変数はStudentのt検定またはMann-Whitney検定にて検討した。各数値は平均値±標準誤差で表示した。統計解析にはStatView version 5.0J(SAS Institute Inc., USA)を用いた。

【結果】

単変量解析では、年齢、組織型、手術摘出度、術前KPS、術後KPSが非再発期間と生存期間の双方における有意な予後因子であった。そして、これらの5因子に対して、比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。非再発期間に対しては組織型、手術摘出度、術後KPSが独立した予後因子と認め、生存期間に対しては組織型、術後KPSが独立した予後因子と認めた。手術摘出度は生存期間においては独立した予後因子とは認めなかったが、組織型、術後KPSに次ぐ影響を持つ因子であった(Table 1 and 2)。

Table 1

Univariate and multivariate predictors of the PFS in 92 patients with malignant astrocytomas

Factor	Univariate analysis			Median PFS (months)	Multivariate analysis		
	Relative risk	95% CI	P-value		Relative risk	95% CI	P-value
Age							
<55 years	1.00			18	1.00		
≥55 years	2.36	1.42-3.93	0.0005	6	1.42	0.81-2.51	0.2252
Sex							
Female	1.00			13			
Male	1.15	0.71-1.88	0.5652	9			
Histologic type							
Anaplastic astrocytoma	1.00			28	1.00		
Glioblastoma	6.57	3.49-12.37	<0.0001	6	6.06	3.01-12.23	<0.0001
Radical resection							
Yes	1.00			15.5	1.00		
No	2.17	1.31-3.58	0.0016	6	2.12	1.24-3.62	0.0057
Preoperative KPS							
≥80	1.00			16	1.00		
<80	2.03	1.23-3.36	0.0040	6	1.54	0.83-2.84	0.1722
Postoperative KPS							
≥80	1.00			18	1.00		
<80	4.60	2.71-7.81	<0.0001	4	4.78	2.34-9.79	<0.0001
Type of chemotherapy							
Interferon- β , ACNU	1.00			13			
Individual chemotherapy	1.24	0.67-2.27	0.4804	9			

Abbreviations: PFS = progression free survival, CI = confidence interval, KPS = Karnofsky performance scale.

Table 2

Univariate and multivariate predictors of the OS in 92 patients with malignant astrocytomas

Factor	Univariate analysis			Median PFS (months)	Multivariate analysis		
	Relative risk	95% CI	P-value		Relative risk	95% CI	P-value
Age							
<55 years	1.00			26	1.00		
≥55 years	3.16	1.80-5.55	<0.0001	10	1.68	0.88-3.22	0.1167
Sex							
Female	1.00			20			
Male	1.34	0.79-2.28	0.2714	13			
Histologic type							
Anaplastic astrocytoma	1.00			38	1.00		
Glioblastoma	6.63	3.31-13.26	<0.0001	11	4.93	2.32-10.47	<0.0001
Radical resection							
Yes	1.00			19.5	1.00		
No	2.19	1.26-3.80	0.0038	12.5	1.76	0.99-3.14	0.0560
Preoperative KPS							
≥80	1.00			22	1.00		
<80	2.01	1.17-3.45	0.0086	9	1.26	0.67-2.37	0.4665
Postoperative KPS							
≥80	1.00			24	1.00		
<80	4.71	2.69-8.26	<0.0001	7	3.09	1.47-6.49	0.0029
Type of chemotherapy							
Interferon-β, ACNU	1.00			18			
Individual chemotherapy	1.83	0.85-3.95	0.1116	13			

Abbreviations: OS = overall survival, CI = confidence interval, KPS = Karnofsky performance scale.

さらに、手術摘出度に対して検討を行うと、姑息的手術群に比べ根治的手術群において術後KPSが良好であった ($p=0.0003$)。また、手術摘出度と術前後のKPSの変化の関係をみると、根治的手術群44例では、改善15例 (34%)、不変24例 (55%)、悪化5例 (11%) であり、姑息的手術群48例では、改善、10例 (21%)、不変25例 (52%)、悪化13例 (27%) であった。根治的手術群では術後KPSの改善傾向が、姑息的手術群で術後KPSの悪化傾向が認められた ($p=0.0576$)。さらに、根治的手術群における術後KPSの悪化例 (5例) は、eloquent area 近傍腫瘍が4例80%と多く、これらは一過性で、数ヶ月以内に神経症状の回復を認めた。一方、姑息的手術群における術後KPSの悪化例 (13例) では、11例85%が術後出血、及び術後脳浮腫の悪化によるものであった。

【考察】

以上の結果は、根治的手術は術後の神経症状の改

善を招き、予後を改善しうるものと考えられた。しかし、組織型と術後KPSが、非再発期間および生存期間の双方における独立した予後因子であり、その影響力は手術摘出度よりも大きなものであった。同様な結果は、IAR療法にて2000年までに治療された malignant astrocytoma 58例を対象とした以前の我々の検討でも報告している⁸⁾。では、単に手術摘出度より術後KPSを保つことだけを優先すべきかと言えば、必ずしもそうではないと考える。前述の様に、手術摘出度も予後因子であり、その生命予後への影響力は、組織型、術後KPSに次いで大きなものであった。そして、根治的手術は術後KPSの改善にもつながっているものと考えられる。一方、今回の検討では、姑息的手術群による術後KPSの改善率は根治的手術群に比べ低値であり、さらに術後出血や脳浮腫の悪化による術後KPSの悪化も根治的手術群よりも高率であった。

以上から、malignant astrocytoma における手術戦略は、

根治的手術を遂行することを原則とし、術前のsurface anatomy scan image、三次元MRI、functional MRIなどにより、それが不可能と判断される場合には、術後KPSを良好に保ちえる手術にすべきであると考えられた。

【文献】

- 1) 篠田 淳, 矢野大仁, 坂井 昇: 悪性グリオーマの治療成績: これまでのエビデンス. 脳外誌13 : 3-19, 2004
- 2) Albert FK, Forsting M, Sartor K, et al : Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma : objective evaluation of residual tumor and its influence on growth and prognosis. Neurosurgery. 34 : 45-61, 1994
- 3) Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, et al : A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme : prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg 95 : 190-198, 2001
- 4) Kleihues P, Cavenee WK (eds) : Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2000
- 5) Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, et al : Cortical direct response in humans : indication of the motor cortex during intracranial surgery under general anesthesia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51 : 50-59, 1988
- 6) Fukaya C, Katayama Y, Yoshino A, et al : Intraoperative wake-up procedure with propofol and laryngeal mask for optimal excision of brain tumour in eloquent areas. J Clin Neurosci 8 : 253-255, 2001
- 7) Watanabe T, Katayama Y, Komine C, et al : O6-Methylguanine-DNA methyltransferase methylation and TP53 mutation in malignant astrocytomas and their relationships with clinical course. Int J Cancer 113 : 581-587, 2005
- 8) Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, et al : Human interferon beta, nimustine hydrochloride, and radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant astrocytomas. J Neurooncol 72 : 57-62, 2005

陽子線とエックス線を併用した 高線量照射後における膠芽腫の病理組織学的変化

筑波大学 脳神経外科¹⁾、
筑波大学大学院 人間総合研究科・機能制御医学専攻・脳神経外科²⁾、
同 先端応用医学専攻・放射線腫瘍科・陽子線センター³⁾

佐藤 允之¹⁾、坪井 康次²⁾、山本 哲哉²⁾、高野 晋吾²⁾、
津田 恭治¹⁾、松村 明²⁾、井垣 浩³⁾、徳植 公一³⁾、秋根 康之³⁾

【はじめに】

陽子線の物理学的特徴のひとつは「Bragg peak」を形成することで、ビームは体内に入ると、そのエネルギーにより決められた深さで急激に高いエネルギーを周囲に付与して完全に停止する。そのような陽子線のビームを複数重ね合わせるにより、狙った標的に対して高線量の線量を照射しつつ周囲に対する照射線量を極端に減らすことが可能であり、その空間分解能は極めて高い¹⁻³⁾。

悪性神経膠腫に対する従来の放射線治療は有効であるが延命効果にとどまり、膠芽腫の予後は依然として不良である。その要因のひとつは膠芽腫の放射線感受性が低いことが挙げられる。そこで、我々は膠芽腫に対して、術後に陽子線とエックス線を併用して、腫瘍中心部には92.4Gyの高線量照射を行うプロトコルを作成し、臨床試験としてその有効性を検証中である⁴⁾。今回は、同様な治療を行った症例の中から、治療後に画像上変化が認められ、何らかの再手術が施行された症例を対象として、照射前後における病理組織学的検討を行ったので報告する。

【対象症例】

対象症例は、初回手術時に組織学的に膠芽腫と診断され、初回術後以下に述べる放射線化学療法を行った後、その後画像上の変化を認めたために再手術が施行された以下に提示する3症例である。病理組織学的検討は、初回手術時と再手術後(照射後)の組織に対して行った。その際、通常のHE染色とともに、免疫組織化学的検討として、MIB-1(Ki-67)、p53、Apoptosis(Tunnel法)、VEGFの発現を検討した。

【治療内容】

現在、脳幹、基底核にはかからない最大径が4cm以下の膠芽腫を対象として、術後にX線と陽子線を併用した同時追加照射法(concomitant boost)を行っている

(Fig.1)。このプロトコルでは、朝に1.8GyのX線を照射し5時間以上あけてから1.5Gyの陽子線を照射する1日2回の分割照射法を28日間行い、T1強調MR画像上Gadoliniumにて増強効果を持つ腫瘍本体(Gross Tumor Volume: GTV)には、総線量92.4Gy、その外側1cmを含む領域(Clinical Target Volume-1: CTV-1)には70Gy、さらにその外側1cmか、T2強調MR画像上高信号を呈する領域のどちらか広い方(Clinical Target Volume-2: CTV-2)には総線量50.4Gyの照射を行うという設定である。併用化学療法としては、照射中にACNU(80mg/m²)を3週間開けて2回投与することとなっている。

【症例提示】

(症例1)

34歳男性、左前頭葉の膠芽腫の患者。2003年10月に部分摘出術施行され術後照射が行われた。照射後、MRI上Gd造影範囲が拡大傾向あり、後療法追加の必要性を判断するとともに、組織学的診断を目的として腫瘍生検が行われた。HE染色は、照射前は典型的な膠芽腫のパターンを示したが、照射後の病理所見では、まず著明な細胞密度の減少とともに間質の著明な浮腫を認めた。また、広範な壊死とともに、巨細胞の出現が認められた(Fig.2)。免疫組織化学的検討では、照射前はVEGF、p53の発現は少なく、Apoptosisも散見される程度であったが、MIB-1(Ki-67) indexは35%と高頻度に認められた。照射後は、VEGF、Apoptosisは増加し、それに対しMIB-1は著明に発現が減少した。また、p53には変化がなかった。その後、追加治療は行わず経過を見たが、画像上同部位は退縮しており、腫瘍の再発ではないことが示唆された(Fig.2)。

(症例2)

63歳女性、左前頭葉の膠芽腫の患者。2004年8月に部分摘出術施行され、その後照射が行われた。照射後、2ヶ月して失語が出現、症状は進行し、画像上も

プロトコル概要

対象：GBM	
照射前のサイズ ≤ 4cm	
脳幹、基底核に存在しない	
過分割追加照射法	
X-ray : 1.8Gy/frac	
28 fractions	50.4Gy
Proton : 1.5Gy/frac	
28 fractions	42.0Gy
ターゲット	
GTV :	92.4Gy
CTV-1 :	70.0Gy
CTV-2 or CTV-3 :	60.0Gy

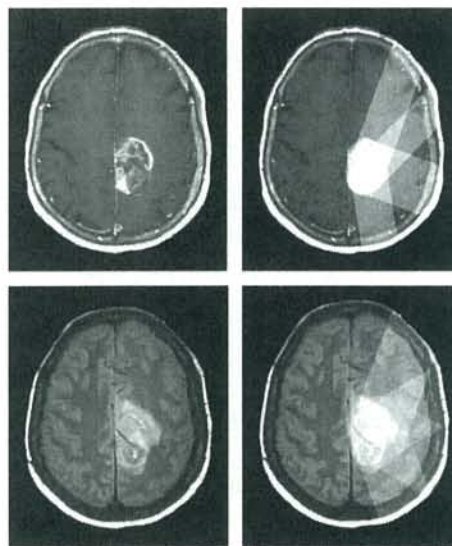


Fig.1

陽子線とエックス線を併用した高線量照射方法

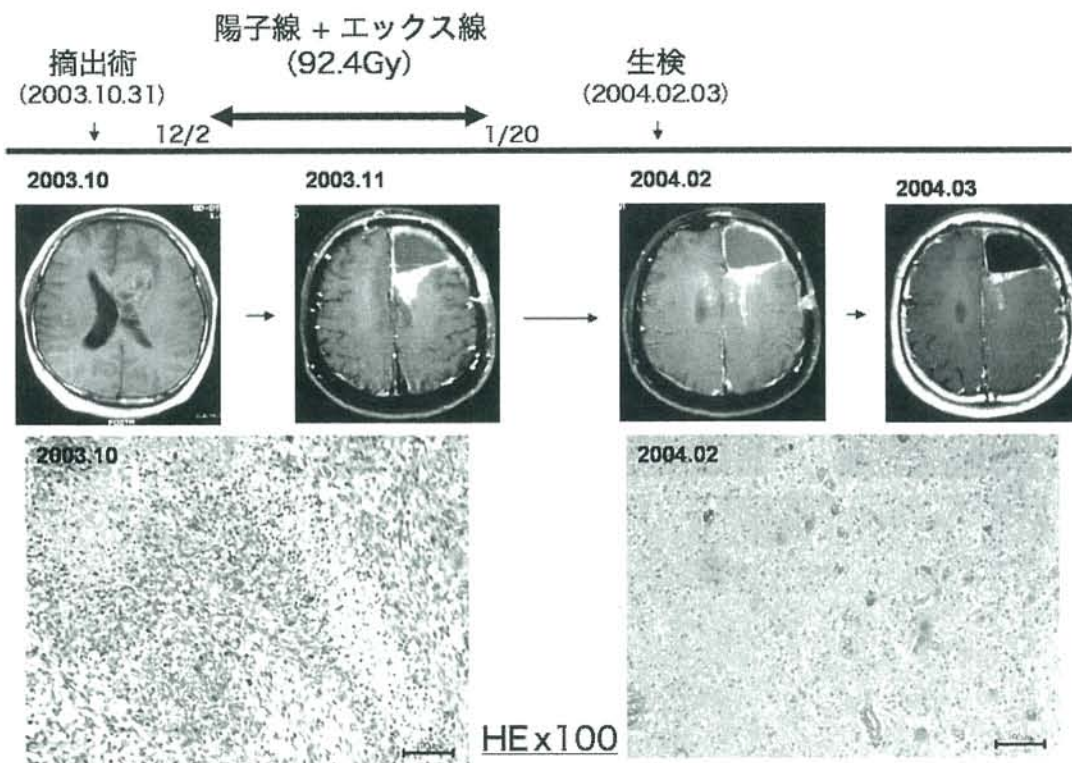


Fig.2

症例1 : 34/M

mass effectが増強したために、再摘出術を行った(Fig.3)。照射前のHE染色では、細胞密度が高く、核異型も多数認められ、典型的な膠芽腫と診断された。照射後は、広範な壊死の中に、間質の線維性増殖と浮腫を認め、血管のヒアリン化も一部観察された。また、部分的に島状に細胞密度の高い部分も認められ腫瘍の残存が示唆された(Fig.3)。免疫組織化学的検討では、照射前はVEGFの発現は低く、Apoptosisもほとんど認められなかった。p53は2%と低値であったが、MIB-1は26.2%と高値を示した。照射後は、p53の発現には変化がないがApoptosisの出現は明らかに増加しており、VEGFの発現も亢進していた。MIB-1は2.8%へと著明に低下した。

(症例3)

54歳男性、右後頭葉の膠芽腫の患者。2004年11月に他院にて部分摘出術施行され、後療法目的で本院に入院となった。しかし、照射中も頭痛や軽度意識障害などの頭蓋内圧亢進症状は進行し、グリセロールとステロイド剤の投与を行った。さらに、照射終了時のMRIでは同部位のmass effectが強く認められ症状も改善しなかったために再摘出術を行うこととなった(Fig.4)。照射前のHE染色では、典型的に膠芽腫様の像を呈したが、照射後の組織では間質の浮腫と線維性の増殖とともに広範な壊死をみとめた。また、その中に大きな胞体を有する多核の細胞が高頻度に見られた。これらの所見は第2例と極めて類似していた(Fig.4)。この第3例では初回手術が他院で行わ

れ、病理標本がHE染色のみとなったために、免疫組織化学的検討は照射後の組織のみとなった。VEGFの発現は中等度みとめられ、p53は36.5%と高値であり、Apoptosisはほとんど認められなかった。MIB-1は他の症例と同様に2.4%と低値で照射の効果と考えられた。

【病理学的所見のまとめ】

(HE染色)

照射前の組織は、3症例共にいわゆるClassical Glioblastomaの組織像を呈した。一方、照射後の組織で共通する所見として、細胞密度が著しく減少しており、広範な壊死像が認められたが、一部には腫瘍と推定される細胞も存在していた。間質は浮腫を起し線維性の増殖を呈する箇所が多く、その中に巨大な胞体を有する多核細胞が散見された。また、血管壁の肥厚や閉塞とそれに伴う凝固壊死も認められた。以上から、これらは照射による影響(効果)ではあり、腫瘍の再発ではないと結論された。

(免疫染色)

3症例でMIB-1 (Ki-67) Indexは著明に減少していた。照射後においてp53陽性細胞が30%以上認められた第3例では、Apoptosisの出現が他の2例に比較して少なかった。他の2例ではApoptosisを起こした細胞が多数出現しており、p53との関連が示唆された。また、VEGFも第1例、第2例で照射後に発現亢進しており、おそらく第3例も発現が亢進されていることが推察された(Fig.5)。

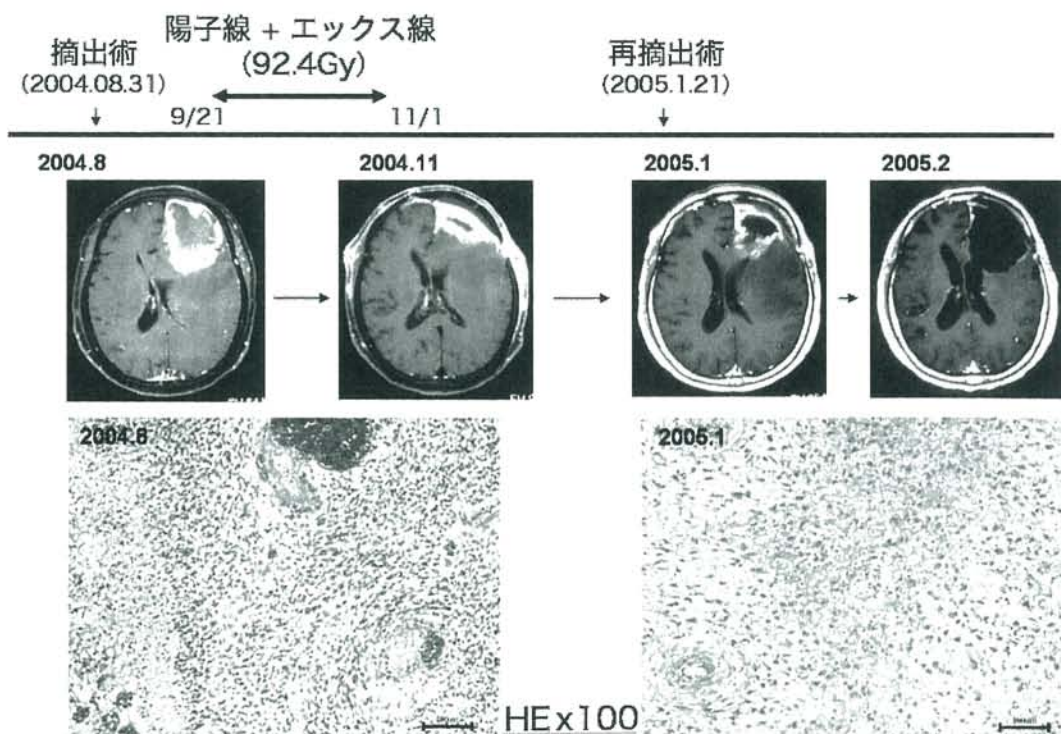


Fig.3
 症例2 : 63/F

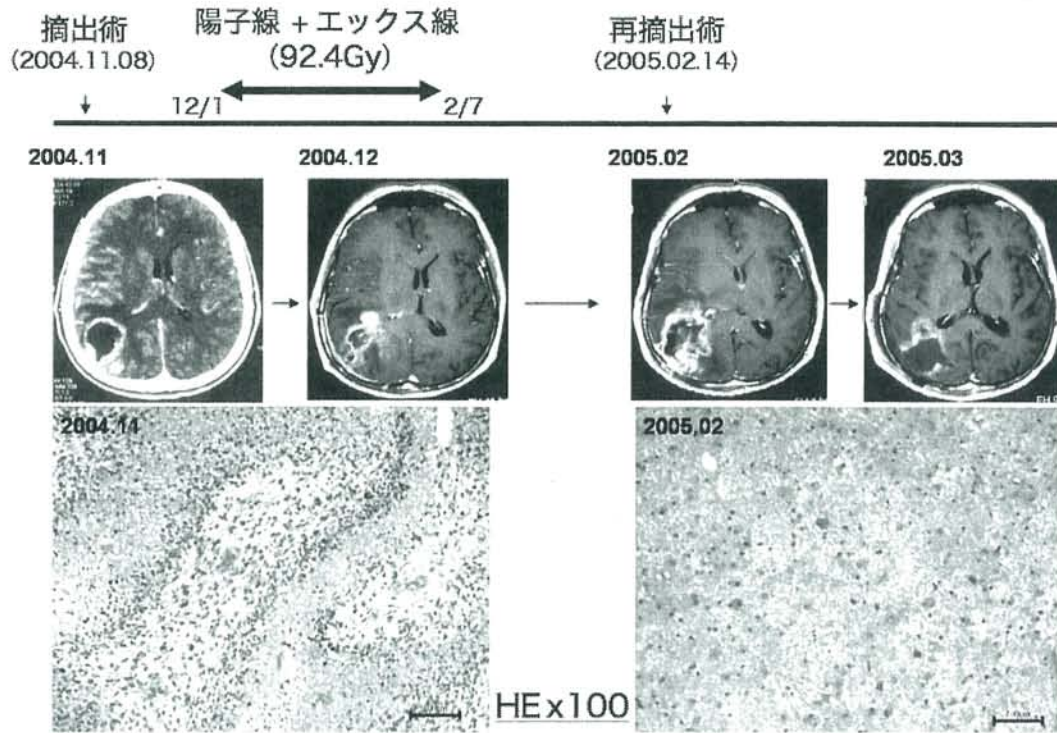


Fig.4
症例3 : 54/M

Case		p53(%)	MIB-1(%)	VEGF	Apoptosis
1	pre	0	32.4	(±)	(±)
	post	0	8.2	(+)	(++)
2	pre	2.0	26.2	(±)	(±)
	post	1.2	2.8	(++)	(++)
3	pre	—	—	—	
	post	35.6	2.4	(+)	(±)

Fig.5
免疫組織学的検討のまとめ

【考察・結論】

神経膠腫における放射線治療後の病理学的変化についての詳細な記述は少なく⁵⁾、特に今回のような92.4Gyという高線量照射後の病理学的検討に関する報告は極めて少ない。さらに、免疫組織学的検討を行った報告は我々の渉猟し得た範囲では認められなかった。

Fitzekらは、Glioblastomaの23症例のうち15例で病理組織学的検討(組織生検、再摘出術、剖検)を行い、その結果最大線量90Gy以上の部位では殆どの症例では、腫瘍壊死のみだったが、そのうちの2例では壊死組織と再発組織の両方が認められたと述べている⁶⁾。今回の3症例に関しては、3症例ともに腫瘍中心には広範な腫瘍壊死を認めたが、浮腫を伴う線維性の間質組織の中に、増殖能が低下した腫瘍細胞の存在が窺われた。しかし、MIB-1(Ki-67)Indexの変化からは、腫瘍の増殖能力は確実に低下しており、その後の経過とMRIによるフォローアップから同部位での腫瘍の再発がなかったことからいわゆるviable tumorは存在していないことが示唆された⁷⁾。また、吉井は照射後1ヶ月以降の組織において、著明に血管新生が認められると述べているが⁵⁾、今回のVEGFの発現亢進はそれを裏付けるものと考えられた。

放射線照射によるApoptosisの誘導にはp53の関与が大きいとされている。今回の症例中でも、照射後においてp53陽性細胞が30%以上認められた第3例ではApoptosisの出現が他の2例に比較して少なかったことは、その関連を示唆していると推定される。

以上よりMRI上の所見の変化は腫瘍の再増殖によるものではなく、腫瘍の壊死、間質の浮腫と線維性増殖、さらにそれの伴う血管新生の影響が大きいと推定され、高線量照射においては、照射体積によっては急性～亜急性期にこのような変化が起きる可能性が示された。また今回の病理学的検討から、これらの変化はまだ可逆的变化であるとも考えられることから、今後は照射体積が大きい場合には早期からステロイド、グリセロールなどの積極的投与により予防すべきであるが、その一方では今回提示したように、症例を選び外科的切除を行うことにより症状の改善が得られることも事実である。今後は、体積が大きいターゲットに対して本照射法を適応する場合にはこのような現象を予め予測して患者へ説明し、臨床経過を詳細に観察して適切に対処すべきであると考えられる。

【文献】

1) 坪井康次、塩山善之、秋根康之、能勢忠男、陽子線治療. 高倉公朋編. 脳神経外科 Advanced Practice 5 神経膠腫. 第1版. 東京: メジカルビュー社, 2001: 110-115.

2) 坪井康次、徳植公一、高野晋吾、能勢忠男、秋根康之. 悪性神経膠腫に対する陽子線治療. Neuro-Oncology 2002; 12(1): 91-94

3) 坪井康次、徳植公一、秋根康之: 陽子線治療. 菊池晴彦監修. 先端医療シリーズ29脳神経外科の最新医療. 第1版. 東京: 先端医療技術研究所, 2004: 179-184.

4) 坪井康次、松村 明、秋根康之. 陽子線治療高線量過分割同時追加照射法の試み、悪性脳腫瘍に対する新規放射線治療. 医学のあゆみ 2004; 210(11): 899-904.

5) 吉井與志彦: Gliomaと放射線治療、1992. にゅーろん社.

6) Marcus M. Fitzek et al : Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray for glioblastoma multiforme : results of a phase II prospective trial. J Neurosurgery. 1999. 91 : 251-260,

7) Toshiaki Kodera et al : Analysis of the proliferative potential of tumor cells after stereotactic radiosurgery for recurrent astrocytic tumors. Neurological research. 2000, Vol.22, Dec.

8) S.Graffman et al : High-Energy protons in the postoperative treatment of malignant glioma. Act. Radiologica Therapy Phys. Biol. 1975. Vol14, 29-755840.

9) Teruyoshi Kageji et al : Histopathological findings in autopsied glioblastoma patients treated by mixed neutron beam BNCT. J of Neuro-Oncology 2004. 68 : 25-32.

10) Yuji Uematsu et al : Gamma knife radiosurgery for neuroepitheal tumors : Radiological and histological changes. Neuropathology. 2001. 21, 298-306.

11) Jun Shinoda et al : Radiological response and histological change in malignant astrocytic tumors after stereotactic radiosurgery. Brain tumor pahol. 2002. 19 : 83-92,

遺伝学的診断に基づいた神経膠腫の化学療法

Chemotherapy for gliomas based on the genetic characterization

慶應義塾大学 脳神経外科¹⁾、川崎市立川崎病院 脳神経外科²⁾

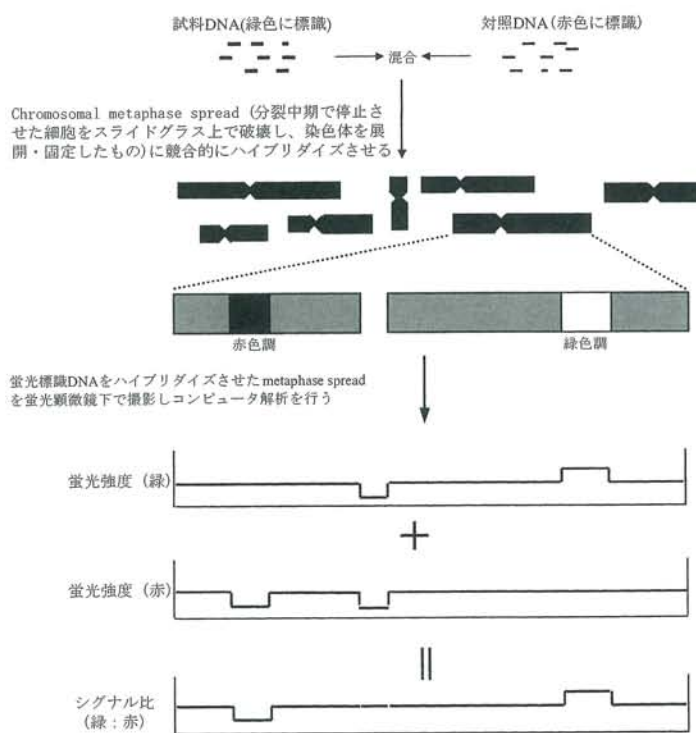
廣瀬 雄一¹⁾、大場 茂生¹⁾、吉田 一成¹⁾、河瀬 斌¹⁾、佐々木 光²⁾

【概要】

近年の遺伝子解析法の発達に伴い、脳腫瘍の遺伝学的な分類の試みが進められているが、一方、anaplastic oligodendrogliomaにおいて第1染色体短腕・第19染色体長腕領域欠損を認める症例がPCV療法に高い感受性を示し予後も比較的良好である^{1,2)}ことが発表されて以来、こうした特定の遺伝子異常と予後との関係を探る研究も注目されている。Comparative genomic hybridization (CGH)は1990年代後半に導入された染色体異常解析法で、23対の染色体上のchromosomal

copy numberのgain(試料DNA中でcopyが増えている部分)とloss(試料DNA中でcopyが減っている部分)の領域を検出できる方法である^{3,4)}。その原理は、スライドグラス上に展開した正常染色体(健常者白血球由来)を変性させ、これに、それぞれ異なる蛍光色素で標識した2種類のDNAをハイブリダイズさせて、蛍光顕微鏡でハイブリダイゼーション後の染色体を観察、コンピュータ解析するものであり、これにより、各染色体上でgainおよびlossの領域の同定が可能である。

Comparative genomic hybridization (CGH) 原理



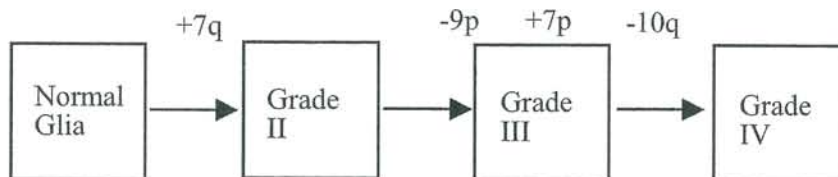
色調の変化によって各染色体におけるgain(試料DNA中で増えている部分)およびloss(試料DNA中で減っている部分)の領域を同定する

CGHの最大の欠点は、10MB以上の大きな領域のgainあるいはlossでないと検出できないことであり、この検査法にて腫瘍発育遺伝子あるいは抑制遺伝子の特定を行うことは困難であるため、現在ではより小さな領域を検索する方法が開発され、実際に解析が行われている(例:特定染色体領域のDNAを用いたarray CGH)。また、CGHでは遺伝子変異も検討不可能である。しかし、PCRを用いたmicrosatellite analysis(特定の染色体上の比較的小さな領域の欠失を検索する方法)あるいはfluorescent in situ hybridization(FISH:パラフィン切片上で、特定の遺伝子の欠失あるいは増加を検索する方法)と異なり、CGHは一回の実験で23対の染色体を検索できるため腫瘍を遺伝学的にcharacterizeするためのパラメータが多くなり、その点では他の研究法よりも有用であるため、脳腫瘍患者の管理・治療にフィードバックする情報を得る手段として現在でも有意義な研究法であると考えられる。CGHでは、ホルマリン固定パラフィン包埋後の微小組織から抽出したDNAが利用できるため、特別な組織の固定法が必要ではなく、また、各施設で保存してある過去の症例の組織切片を利用したretrospectiveな検討も可能である³⁾。

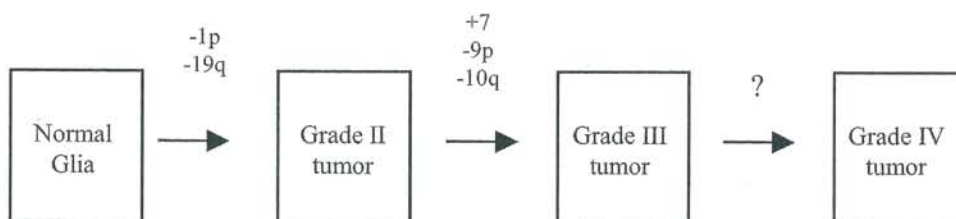
我々はパラフィン切片から腫瘍細胞が高密度に存在する部分をmicrodissectし、これから抽出した微小DNAをdegenerate oligonucleotide-primed PCR(DOP-PCR)法で増幅したものを試料として検索を行った。

134例のテント上grade II-III astrocytomasおよびoligodendrogliomas、ならびにglioblastomaを解析したところ、grade II astrocytomaは第7染色体上のgain(+7)により特徴付けられることが確かめられ、また、第7染色体短腕のgain(+7p)や第9染色体短腕のloss(-9p)はgrade III astrocytomasを特徴付ける異常であることが示唆された。第7染色体のgainを持ちながら第10染色体長腕のloss(-10q)を示す症例は予後不良であり、臨床経過上はglioblastomaに匹敵すると考えられる症例が大多数であった。これに対してgrade II oligodendrogliomaは第1染色体短腕・第19染色体長腕のloss(-1p/19q)が特徴的であったが、grade III oligodendrogliomaでは-1p/19qに加えて+7を呈するものが多かった。こうした我々の解析結果と、これまでに発表されているグリオーマのCGH解析に関する論文^{6,7,8,9)}の内容をあわせてみると以下のようなグリオーマ進行に伴う染色体DNAコピー異常のモデルを作成することができる。

CGHの結果から考えられる astrocytoma 進行に伴う染色体異常モデル (案)



CGHの結果から考えられる oligodendroglioma 進行に伴う染色体異常モデル (案)



摘出術から腫瘍再発(進行)までの期間を各分類にしたがって検討すると、上記のような遺伝学的分類は病理組織学的分類よりも予後との相関が強いとの結果を得た。したがって、tissue microdissectionを用いたCGHによるgenetic subgroupingは、グリオーマの診断法として病理組織診断を補う情報を提供し、特に、臨床経過が比較的一様でないgrade II-IIIの腫瘍を再分類することにより、より細かな予後の判定が容易になる可能性がある、との結論を得た。

一方、腫瘍の組織学的診断に関わらず-1p/19qを呈した腫瘍が化学療法(主にMCNU静注)に対して反応性が良好であったが、この結果は同じ遺伝学的特徴を持つ腫瘍は、治療反応性や進行速度等の臨床上的特徴も似たものであることを示唆している。したがって、現在有効性が高い化学療法が確立されているとはいいがたいgrade III astrocytomaにおいても-1p/19qが認められればPAV療法(procarbazine+ACNU+vincristine, PCV療法変法)を行う価値があると考えら

れ、そのためにも病理組織学的診断のみならず遺伝学的診断を併せて行うことは重要な意義を持つと考えられる。

また、grade III oligodendrogliomaの中には-1p/19qを呈さないにも関わらずPCV療法に反応するものが少なからず存在することも報告されており、grade III oligodendrogliomaとの病理診断が得られた症例に対してもPAV療法を行う根拠となるが、新たな遺伝学的マーカーが見出されれば、よりの確な症例選択に基づいた化学療法を行うことが可能となる。更に解析症例を増やして情報を収集しつつ、臨床上の有用性の高い解析法を確立することが必要と考えられる。

【文献】

- 1) Cairncross, JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90 : 1473-1479, 1998
- 2) Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, Kimmel D, Yates A, Burger PC, Scheithauer BW, Jenkins RB. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 18 : 636-645, 2000
- 3) Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Grey JW, Waldman F, Pinkel D. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 258 : 818-821, 1992
- 4) Piper J, Rutovitz D, Sudar D, Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Waldman FM, Grey JW, Pinkel D. Computer image analysis of comparative genomic hybridization. *Cytometry* 19 : 10-26, 1995
- 5) Hirose Y, Aldape K, Takahashi M, Berger MS, Feuerstein BG. Tissue microdissection and degenerate oligonucleotide-primed polymerase chain reaction (DOP-PCR) is an effective method to analyze genetic aberrations in invasive tumors. *J Mol Diag* 3 : 62-67, 2001
- 6) Nishizaki T, Ozaki S, Harada K, Ito H, Arai H, Beppu T, Sasaki K. Investigation of genetic alterations associated with the grade of astrocytic tumor by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 21 : 340-346, 1998
- 7) Schröck E, Blume C, Meffert MC, du Manoir S, Bersch W, Kiessling M, Lozanowa T, Thiel G, Witkoewski R, Ried T, Cremer. Recurrent gain of chromosome arm 7q in low-grade astrocytic tumors studied by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 15 : 199-205, 1996
- 8) Kunwar S, Mohapatra G, Bollen A, Lamborn KR, Prados M, Feuerstein BG. Genetic subgroups of anaplastic astrocytomas correlate with patient age and survival. *Cancer Res* 61 : 7683-7688, 2001
- 9) Mohapatra G, Bollen AW, Kim DH, Lamborn K, Moore DH, Prados MD, Feuerstein BG. Genetic analysis of glioblastoma multiforme provides evidence for subgroup within the grade. *Genes Chromosomes Cancer* 21 : 195-206, 1998

Multicentricに発生したglioblastomaの一例

A case of multicentric glioblastoma

帝京大学溝口病院 脳神経外科

饒波 正博、平田 雅文、中根 一、中山 比登志

【はじめに】

多発性脳腫瘍を考えるとときまず転移性脳腫瘍をあげるが、多中心性 (multicentric) gliomaも剖検例の2.4~7.5%に見られると報告されており鑑別診断の中に入れるべきである。このことを痛感した1例を経験したので報告する。

【症例】

症例：68歳 男性

主訴：突然の頭痛

既往歴：高血圧。平成14年に老人健診で大腸癌、食道癌(扁平上皮癌)を診断されるも、内視鏡的に完全に摘出でき以後外来通院となっていた。

現病歴：平成16年1月26日突然の頭痛で当院に救急車搬送された。脳CTにて左頭頂葉内に高吸収域 (Fig.1) が認められ脳内出血で緊急入院となった。

治療経過：28日施行の脳MRIで前述の病変に加え右前頭葉内側面皮質下にGdにて増強される占拠性病変 (Fig.2) が認められた。2月6日に血腫の増大とともに意識レベルの低下が見られ、緊急で開頭血腫除去術を施行した。この際血腫の周辺脳、数箇所に病理検査を行った。組織標本では腫瘍細胞は認められなかったが細胞診標本(圧挫)で明らかな腫瘍細胞の集簇

が見られ、核は偏在し、ICL (intracytoplasmic lumina : 細胞質内小腺腔) も見られることから低分化型の腺癌を思わせた (Fig.3,4)。病理学的に確定診断は得られなかったが、既往歴と神経放射線学的所見から転移性脳腫瘍を診断し、手術後の回復を待って2月27日に右前頭葉の病巣に対しγナイフを施行し3月18日に自宅退院となった。この際、原発巣は両者とも再発なく、かつよくコントロールされていたため全脳照射は見合わせている。ところが外来での脳MRI (Fig.5) ではγナイフ治療した腫瘍部の縮小は認められず、むしろ9月より増大傾向に転じた。加えて血腫除去を行った左頭頂葉~後頭葉に広範なGd増強部が出現したため10月29日に同部位に再度開頭術を行い、腫瘍を広範に切除した。病理組織ではperivascular pseudorosetteを伴ったGFAP陽性の腫瘍細胞と壊死部が認められた (Fig.6)。MIB-1 indexは25%であった。astroblastomaあるいはglioblastoma with perivascular pseudorosette formationsを診断した。これにより治療方針を大きく修正せざるを得なくなり、ACNU+interferon-β療法、放射線療法を提示したがご家族は希望されなかった。頭蓋内圧亢進症状に姑息的に対応しながら入退院を繰り返し、平成17年5月13日永眠された。終末の4ヶ月間はほぼ植物状態であった。



Fig.1
入院時脳CT
2004/1/26

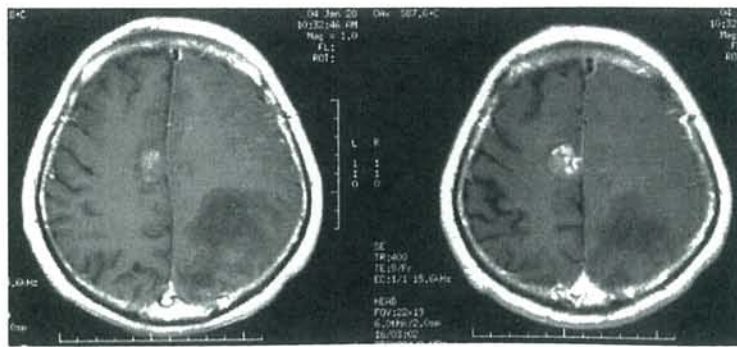


Fig.2
脳MRI T1W1 Gd
2004/1/28

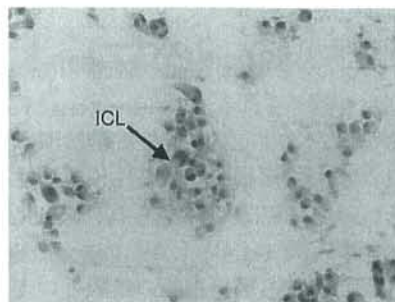


Fig.4
脳病理細胞診



Fig.3
初回手術時の病理組織 2004/2/6

Fig.3a



Fig.5
脳MRI T1W1 Gd 2004/10/13

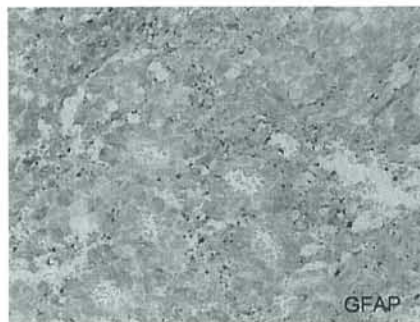
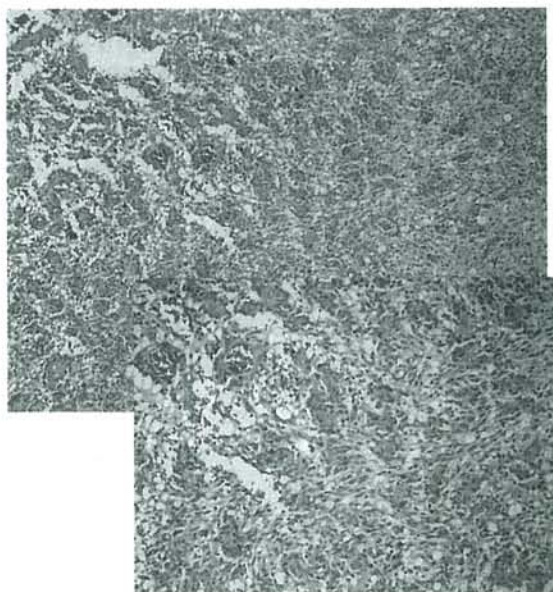


Fig.6
2回目の手術時の病理組織 2004/10/29

病理所見：

初回手術時；ほとんどがGlial tissueで血管の増加あり、内皮細胞の増加が認められる。Gliosis, necrosisとFoamy histiocyteの増加をみる (Fig.3)。圧挫細胞診標本では類円形で胞体が広い腫瘍細胞が散在性～集簇性に出現しており、核は偏在し、ICLも見られ、低分化腺癌 most suspectを診断した (Fig.4)。しかしRetrospectiveに観察すると組織標本でも腫瘍細胞の集簇といえる部分が認められる (Fig.3a)。

2回目の手術時；著明な rossete formationが認められ壊死部もあり、免疫染色ではGFAP(+), CD-24(±), EMA(-), S-100P(±), Cytokeratin(-), MIB-1 index 25%であった (Fig.6)。rosseteの周囲にも腫瘍細胞は密集しており、Astroblastomaに特徴的といわれる血管硬化像は認められない。glioblastomaを診断した。

【考察】

本症例は経過中に左頭頂葉の血腫除去腔から腫瘍が再発生しているので、当初の脳内出血は腫瘍内出血としてよいと思われる。また初回の脳MRIよりこの左頭頂葉の病巣と右前頭葉内占拠性病変との解剖学的な交通はなく後者が同じ腫瘍であるとする、いわゆる multicentric gliomaであったことになる。

多中心性 (multicentric) gliomaは稀ではなく、Barnardらによると、241例のgliomaの剖検例で18例 (7.5%)に見られたと報告されている。またこの報告によるとGlioblastomaやanaplastic astrocytomaなど悪性度の高い腫瘍に多く見られ、同一大脳半球内に見られたものが10例、異なった部位に発生するものも8例に見られた。よって一般に多発性脳腫瘍の診断の際には多中心性 gliomaをも鑑別診断に入れるべきであるが、今回は残念ながら既往歴より転移性脳腫瘍という先入観をもって検査を開始してしまった。初回切り出し分の病理組織標本では確かに明らかな腫瘍細胞は認められなかったが、残存組織片を診断が確定した後全部切り出して再検索してみると腫瘍細胞部分が認められており、先の先入観が標本の詳細な検索を怠らしめたといえる。本経過でもっとも反省すべき点である。結果として我々は悪性神経膠腫としての治療の機会を逸してしまった。さらに加えると経過中、SYFRA, CEAを含む原発巣腫瘍マーカーの異常が認められない事、γナイフに対する低反応性なども最初の診断を再考する契機となったかもしれない。

本症例の診断で最後まで鑑別にあがったastroblastomaは1926年にBaileyとCushingのglioma分類ではじめて提唱された疾患概念であり、1930年にBaileyとBucyの記載による臨床像ではglioblastoma multiformeとastrocytomaの中間の悪性度を示すと結論されている。その後Rubinsteinらは良性的経過をたどる群と悪性の経過をとる群があることを報告している。病理

学的所見では光顕でperivascular pseudorosseteの形成が特徴的で、典型例では腫瘍細胞のほとんどがrossete形成に関与しているためrossete周囲には広い細胞間腔が認められ、加えて腫瘍細胞が取り囲む血管の多くは、直径が大きく、血管内皮細胞が一層で、厚い血管壁を持つとされている。逆に非典型例でrossete周囲にも腫瘍細胞が密集しているものはglioblastomaとの鑑別は難しいといわれている。おそらくastroblastoma診断されたものの中にはglioblastomaであったものも含まれていることがあると予想され、これが先のRubinsteinらの報告の予後が2群に分かれる理由だと考察できる。

本症例ではrosseteの形成は顕著であるが、厚い血管壁とそれらが集まって形成する血管硬化像が見られないこと、rosseteの周囲にも腫瘍細胞が密集していること、glioblastomaでもrosseteを形成することがあり得ることからastroblastomaでなくglioblastomaとした。ただ、本症例は前述したとおりgliomaとしての治療が与えられなかったにもかかわらず1年4ヶ月生存している。すなわち通常のglioblastomaよりも病状の進行が緩徐であったとの印象があり疑問点は残った。

【結語】

多発性病変で癌既往者であったため先入観で転移性脳腫瘍として診断し長期にわたり治療したglioblastomaの症例を経験した。多発性腫瘍の鑑別に multicentric gliomaを入れることの重要性を新ためて痛感した。

これに加えrossete形成が顕著なglioblastomaとastroblastomaとの鑑別についての文献的考察を行った。

小児脳幹部悪性グリオーマの一例

A case of pediatric malignant glioma in the brain stem

旭川医科大学 脳神経外科学講座

程塚 明、津田 宏重、斉藤 仁十、内田 和希、
安栄 良悟、窪田 貴倫、中井 啓文、田中 達也

【はじめに】

脳幹部腫瘍は、全脳腫瘍の0.6%を占めるにすぎないが、小児においては、重要な好発部位である。また、脳幹部腫瘍の87.0%は神経膠腫が占めている。しかしながら、その治療においては、発生母地や進展形式により、手術適応は限られており、放射線照射や化学療法の効果も限定されており、治療に難渋することが多い脳腫瘍の一つである。今回、我々は、中脳から延髄まで進展し、腫瘍内出血を繰り返したものの、手術治療にて良好な経過を辿りつつある、小児脳幹部悪性神経膠腫の一例を経験したので、報告する。

【症 例】

症 例：7歳女児。NS040561

主 訴：頭痛、嘔吐、左上肢脱力。

現病歴：平成16年10月2日頃より、頭痛嘔気が出現した。同11日より嘔吐が出現し、近医小児科を受診するも改善せず、経口摂取不可となり、同16日前医小

児科に搬送された。その後急速に左上肢脱力が出現し、同18日に同医脳神経外科へ紹介され、頭部CT・MRIにて異常を認め、同19日当科に紹介入院となった。入院時現症：

全身所見：特記すべきものなし。

神経学的所見：意識清明で頭痛・嘔吐が著明であった。脳神経系には異常はなかった。軽度の左片麻痺(4/5)を認め、左上肢で深部腱反射は亢進していたが、病的反射は認めなかった。

神経放射線学的所見：頭部CT(Fig.1)では、右小脳橋角部を中心に中脳から橋まで片側性に進展する腫瘍を認めた。腫瘍は、不均一な高吸収域を呈し、不規則な形状で境界は不鮮明であった。頭部MRI(Fig.2)では、腫瘍は髄内からexophyticに進展し、一部はMeckel's caveへも進展し、著明な浮腫を伴い、第4脳室は圧排変形し脳幹も左へ変位していた。しかし、脳室系の拡大は認めなかった。造影MRIでは、腫瘍は不均一ながら著明に造影されていた。

Fig.1

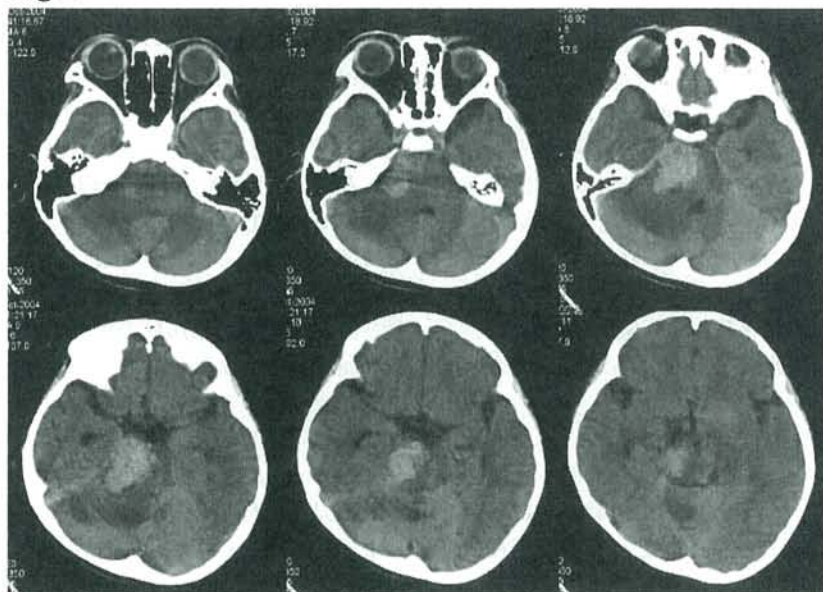
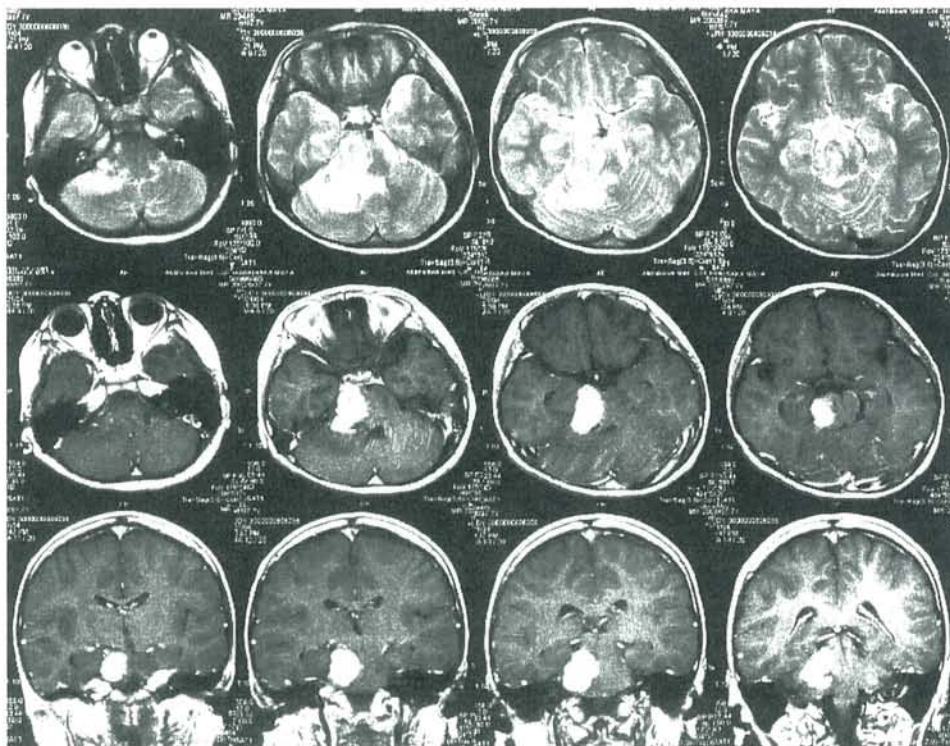


Fig.2



臨床検査所見：血液生化学的検査では、特に異常を認めなかった。

入院後経過：入院後、グリセロールや副腎皮質ステロイドなどで保存的治療を開始した。脳血管撮影も施行したが、明らかな tumor stain や early venous filling などは認めなかった。保存的治療にも拘わらず、徐々に症状増悪するため、同25日に右後頭下開頭にて右小脳橋角部に exophytic に進展する腫瘍の摘出術を施行した。腫瘍は淡赤色で軟らかく易出血性であった。しかしながら、術中迅速病理検査にて germinoma との診断であったため、術後化学療法を期待して、部分摘出にとどめて終了した。

病理組織学的所見：永久標本では (Fig.3)、類円形の腫瘍細胞の密な増殖を認め、腫瘍細胞は異型性が強く大小不同も著明で奇怪な巨細胞や多核細胞も多数認められた。更に細胞分裂像も1視野に2-3個散見され、血管内皮の増生や壊死巣も認めた。免疫染色では、GFAPは陽性であったが、その他のニューロン系やリンパ球系の抗体には染まらず、PLAPも陰性であった。また、MIB-1は75%と著明な高値を呈していた。以上より、病理組織診断は、やや atypical ではあるが、glioblastoma multiforme とした。

術後経過：術後も保存的治療を継続したが、残存腫瘍内では、腫瘍内出血を繰り返し、脳浮腫も著明であり、水頭症も併発していた (Fig.4)。神経学的には意識は清明であったが、無言症を呈し、右共同偏視、

左上下肢筋力低下 (MMT:2/5程度)、左Babinski反射を認めた。更に保存的治療を継続したが、術後5日目より徐々に意識レベルは低下し、術後10日目に急速に意識レベルは低下して半昏睡となり、呼吸も失調性呼吸を呈した。このため緊急にて、腫瘍摘出術及び脳室ドレナージ術を施行した。再開頭すると、後頭蓋窩の浮腫は著明で、まずは右小脳上面より3cm、外側より4cmの範囲で内減圧術を施行した。すると右小脳橋角部に exophytic に進展する残存腫瘍が露出された。また、同時に右上小脳動脈から腫瘍へ流入する細かな feeder も確認できてこれを可及的に焼灼した。腫瘍は、腫瘍内出血のため暗赤色を呈し、周囲脳との境界はより明瞭となっていた。このため、腫瘍を周囲の gliosis layer より剥離し同時に微細な feeder も焼灼切断した。この操作により腫瘍からの出血は軽度となり、内側面も含めて全周性に腫瘍を剥離し piecemeal に摘出し、肉眼的には全摘した。術後意識障害は徐々に改善し、術後10日目には意識清明となり、左片麻痺も徐々に改善した (3-4/5)。脳室ドレナージも抜去したが、水頭症の増悪も認めなかった。術後の頭部MRIでは、腫瘍摘出後の gliosis による増強効果を認めるものの、腫瘍の残存は認めなかった (Fig.5)。摘出標本の病理組織学的所見は変わらず、glioblastoma multiforme と診断した。術後、誤嚥性肺炎を併発し小児科転科となり、肺炎の軽快後に放射線療法およびACNUを主体とした化学療法を施行中である。

Fig.3

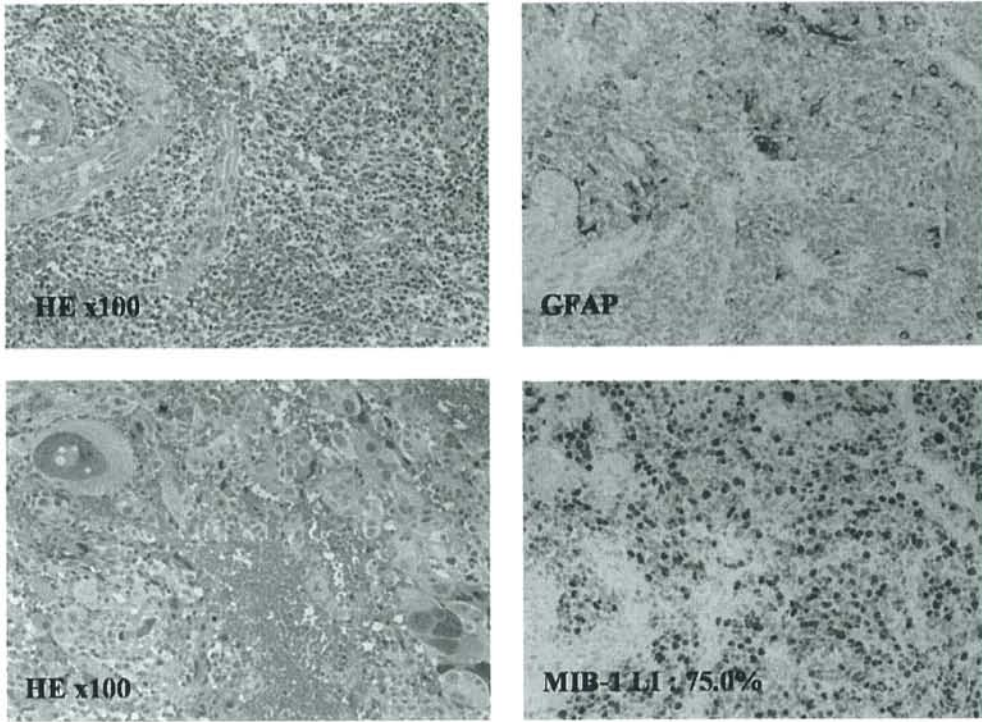


Fig.4

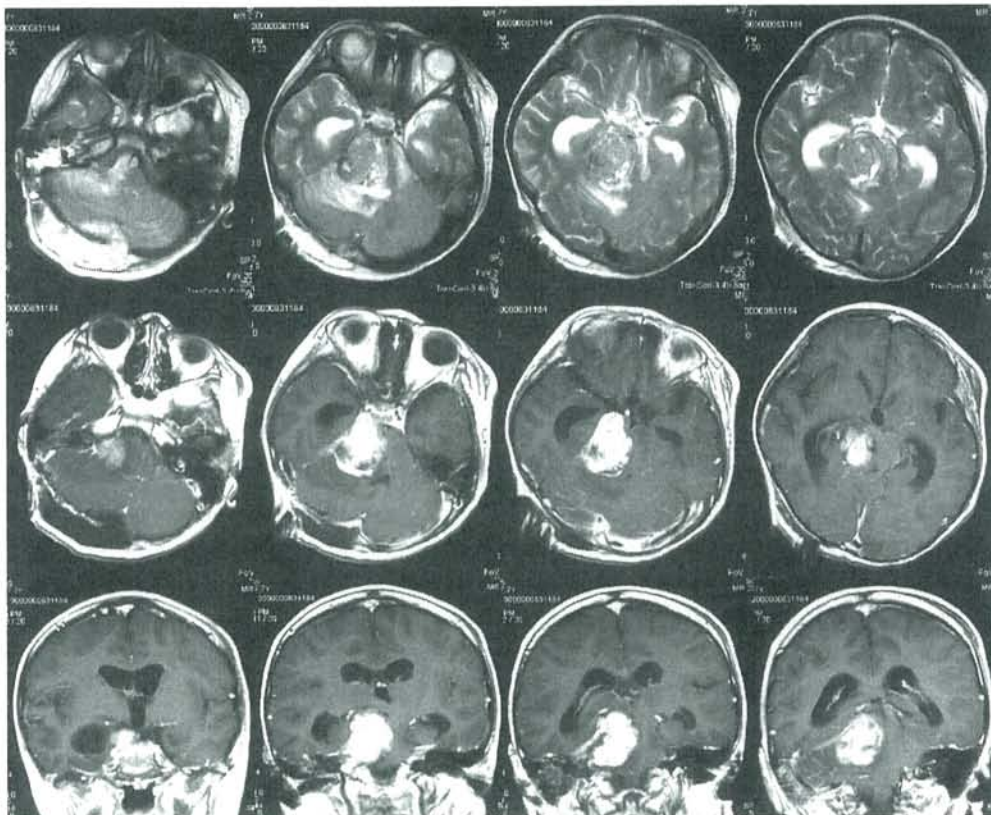
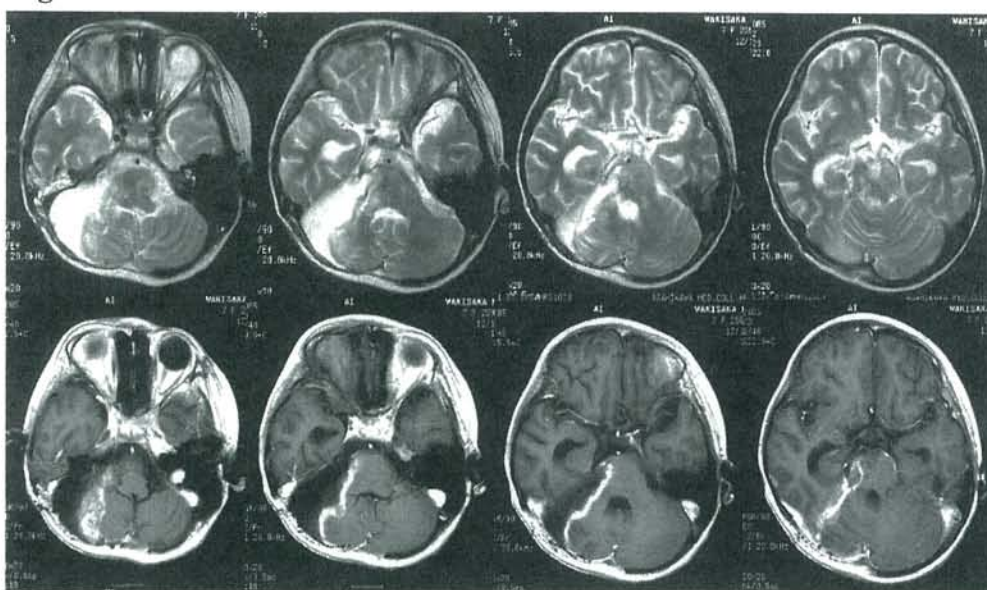


Fig.5



【考察】

今回われわれは、片側性であり、一部がexophyticに進展するものの、中脳から延髄まで広範に進展し、その病理組織像から極めて悪性度の高い脳幹部神経膠腫を経験した。初回手術時の迅速病理検査の結果により部分摘出に終わったが、腫瘍内出血を繰り返し、再手術を施行するに至った。幸いに腫瘍内出血により腫瘍と周囲脳との境界がより明瞭となり、全摘が可能となった。術後放射線化学療法を継続中であるが、これまで再発を認めず、良好な経過を辿っている。また、腫瘍摘出標本の病理組織学的検査では、極めて異型性の強い類円形の腫瘍細胞が主体で奇怪な巨細胞や多核細胞も散見された。MIB-1標識率も著明な高値を呈していた。しかしながら免疫組織化学的検査により、glioma系の細胞と考えられ、glioblastoma multiformeとの診断に至った。しかしながら、今後更なる検討を要すると考えられた。Fig.6に最近10年間の小児脳幹部神経膠腫自験例10症例をまとめたが、橋部に好発し半数はdiffuse typeを呈していた。腫瘍摘出術は3例にのみ施行し、2例がpilocytic astrocytomaで1例がglioblastoma multiformeであった。手術例の予後は、glioblastoma multiformeの1例は1年生存であったが、pilocytic astrocytomaの1例は2年生存でありもう1例は治癒した。平均生存期間は84.0か月であった。一方、非手術例では平均生存期間は僅かに16.7か月であり、1年生存が5例で2年生存が2例であった。

脳幹部神経膠腫は、我が国の脳腫瘍統計においては、rostral brain stem and basal gangliaが2.3%、caudal brain stemが1.8%であるが¹⁾、小児の神経膠腫においては、重要な好発部位である。しかし、その発生母地や進展形式により、治療に難渋することが多い脳腫瘍の一つである。組織学的には、low grade gliomaが

3-6%、malignant gliomaが3-9%と言われている²⁾。また、その予後は2年生存率でlow grade gliomaが50-66%、malignant gliomaが0-14%と言われている³⁻⁵⁾。しかしながら、我が国の脳腫瘍統計においては、僅かに全症例の2.6%ではあるが、95%以上摘出群においては、5年生存率は90%以上となっており¹⁾、全摘ないしほぼ全摘可能であった群の予後は極めて良好であるとも言える。その治療には難渋することが多く、手術適応は極めて限定されており、cystを形成するものや背側にexophyticに発育するものおよびcervico-medullary junction原発の腫瘍に対して意義があるとされている⁶⁻⁸⁾。放射線治療については、通常50-55Gyの照射が行なわれ、hyperfractionated radiotherapyが提唱された時期もあるが放射線障害も高頻度で発生し、通常の照射が行なわれる。神経症状の改善は71-75%で得られるとされているが5年生存率は30%程度に滞っている⁹⁾。化学療法の効果も限定されたものであり、明らかな効果は見られていない^{5,8,9)}。従って、今後は更なる手術摘出率の向上や有用な放射線化学療法の開発が望まれる。

【結論】

1. 腫瘍内出血を繰り返し、急速に症状増悪を来した、脳幹部膠芽腫の小児例を報告した。
2. 腫瘍は片側性であり、一部はexophyticに発育していた。また、腫瘍内出血により、腫瘍の境界は明瞭となり、全摘しえた。
3. 術後神経症状は著明に改善し、術後放射線化学療法を継続している。
4. 本腫瘍においても、予後改善のため摘出率の向上が望まれる。

Fig.6

最近10年間の小児脳幹部glioma自験例10症例のまとめ

年齢・性別：2-16歳(M:5, F:5) (mean: 7.3±3.9yrs)
腫瘍発生部位：Pons 6, Midbrain-Pons 3, Medulla-Pons 1
発育形式：diffuse 5, cystic 2, exophytic 3
診断までの期間：1 week～4 yrs (mean: 31 weeks)
脳神経麻痺：9例(III:1, VI:6, VII:4, Bulbar:2)
腫瘍摘出術施行例：3例(cystic:2, exophytic:1)
病理組織学的診断：Pilocytic Ast. 2, GBM 1
放射線・化学療法：RT 9例(54-64Gy), CMT 6例(ACNU:4)
予後：OP(-) (7)：1年生存 5, 2年生存 2 MST: 16.7mos
OP(+)(3)：1年生存 1, 2年生存 1 MST: 84.0mos

【文献】

- 1) 脳腫瘍全国統計委員会：脳腫瘍全国集計調査報告, Vol.10, 2000
- 2) Pollack IF : Brain tumors in children.
N Eng J Med 331 : 1500-1507, 1994
- 3) Albright AL, et al : Prognostic factors in pediatric brain-stem gliomas. J Neurosurg 65 : 751-755, 1986
- 4) Littman P, et al : Pediatric brain stem gliomas.
Cancer 45 : 2787-2792, 1980
- 5) Jenkin RDT, et al : Brain-stem tumors in childhood : A prospective randomized trial of irradiation with and without adjuvant CCNU, VCR, and predonisone.
J Neurosurg 66 : 227-233, 1987
- 6) Hoffman HJ, et al : A clinically and pathologically distinct group of benign brain stem gliomas.
Neurosurgery 7 : 243-248, 1980
- 7) Epstein F, McCleary EL : Intrinsic brain-stem tumors of childhood : Surgical indications.
J Neurosurg 64 : 11-15, 1986
- 8) 久保長生：脳幹部悪性腫瘍の手術 図説脳神経外科 New approach 6, 脳幹・基底核 pp110-121, 1999
- 9) 河内正人、生塩之敬：3. 小児脳腫瘍
1)-A 星細胞 腫最新小児脳神経外科学
pp168-177, 2000

頭蓋内 peripheral type-primitive neuroectodermal tumor (pPNET) に対する放射線化学療法の経験

杏林大学医学部 脳神経外科¹⁾、同病理学²⁾、公立阿伎留病院 脳神経外科³⁾

田中 雅樹¹⁾、永根 基雄¹⁾、大西 晶子¹⁾、中村 正直¹⁾、
永山 和樹¹⁾、背山 英徳³⁾、伊藤 宣行³⁾、藤岡 保範²⁾、塩川 芳昭¹⁾

【はじめに】

未分化な神経原性と考えられる small round cell からなる peripheral type-primitive neuroectodermal tumor (pPNET) は比較的稀な疾患であり、現在は骨軟部腫瘍である Ewing's sarcoma (ES) と同一範疇の疾患とみなされ、WHO 分類では ES/PNET group として包括されている。今回我々は、頭蓋内硬膜に発生した pPNET と考えられる頭蓋内腫瘍に対し放射線治療に加え、軟部肉腫に使用される化学療法を施行した一例を経験したので報告する。

【症例】

症例：60才、女性。

主訴：複視、頭痛。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2003年12月1日、眼精疲労自覚、12月18日近医脳神経外科を受診し、左下方視時の複視を認めた。頭部CT上、トルコ鞍から鞍上部にかけて腫瘍影を認め、水頭症を呈していた。2004年1月4日、歩行不能となり近医脳神経外科へ緊急入院した。入院時は意識清明で、軽度頭痛、左下方視にて複視を訴え、明らかな片麻痺は認めないが、歩行障害を認めた。1月7日、水頭症の増悪により意識障害が進行し、緊急脳室ドレナージ術が施行され、1月28日に開頭腫瘍部分摘出術が施行された。2月10日、後療法目的に当院当

科転院となった。

当科入院時現症：意識レベルI-1、両耳側半盲を認めたが、明らかな片麻痺は認めなかった。水頭症に対し腰椎ドレナージが挿入中であり、髄液ドレナージ依存状態であった。

神経放射線学的所見：発症時の頭部CTではトルコ鞍から鞍上部にかけてと、左小脳テント切痕に境界鮮明、辺縁不整で、ほぼ均一に造影増強される腫瘍影を認め、水頭症も認めた (Fig.1)。頭部MRIでも同部位に Gadolinium 造影 T1 強調画像にてほぼ均一に造影増強される腫瘍影を認め、主腫瘍はトルコ鞍内、鞍背後部へも進展し、鞍上部は前頭葉下面に陥入する形で存在した (Fig.1)。

病理組織学的所見：Hematoxylin/eosin (H/E) 染色にて、腫瘍細胞は細胞質に乏しく、hyperchromatic な部分を持ち、比較的淡明で核小体の目立つ卵円形を示す核をもつ細胞が多く、特異的な構造は目立たなかった。一部に collagen 繊維が豊富な部分が有り、rhabdoid な細胞は認めず、mitosis を認めた。MIB1 SI は部位によっては50%以上認め、GFAP, S-100, cytokeratin (AE1/AE3 & CAM5.2), CD34, synaptophysin, LCA, CD68 は全て陰性であった。一部の腫瘍細胞では myoglobin, NSE が陽性であり、vimentin 染色、PAS 染色も陽性であった。MIC2 (CD99) は陽性であり、WT1 は強陽性を示した (Fig.2)。

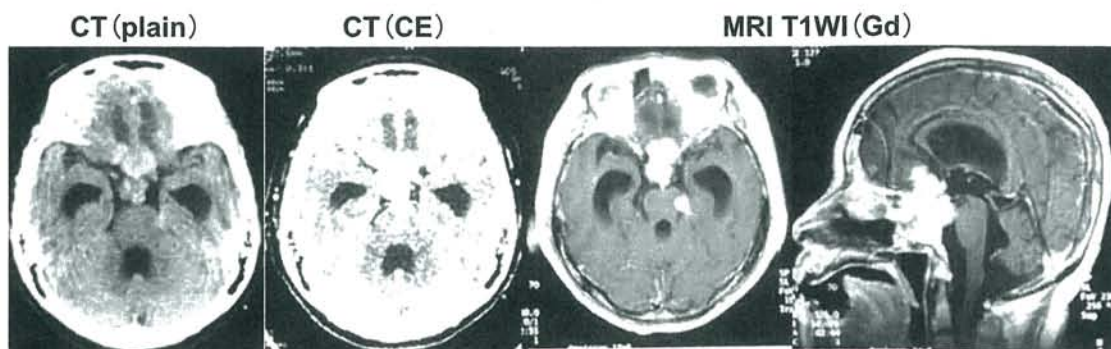


Fig.1

Preoperative neuroradiological findings showing heterogeneously enhanced solid tumors located at the sellar-parasellar region extending upward to the base of the frontal lobes, and at the free edge of the right tentorium.

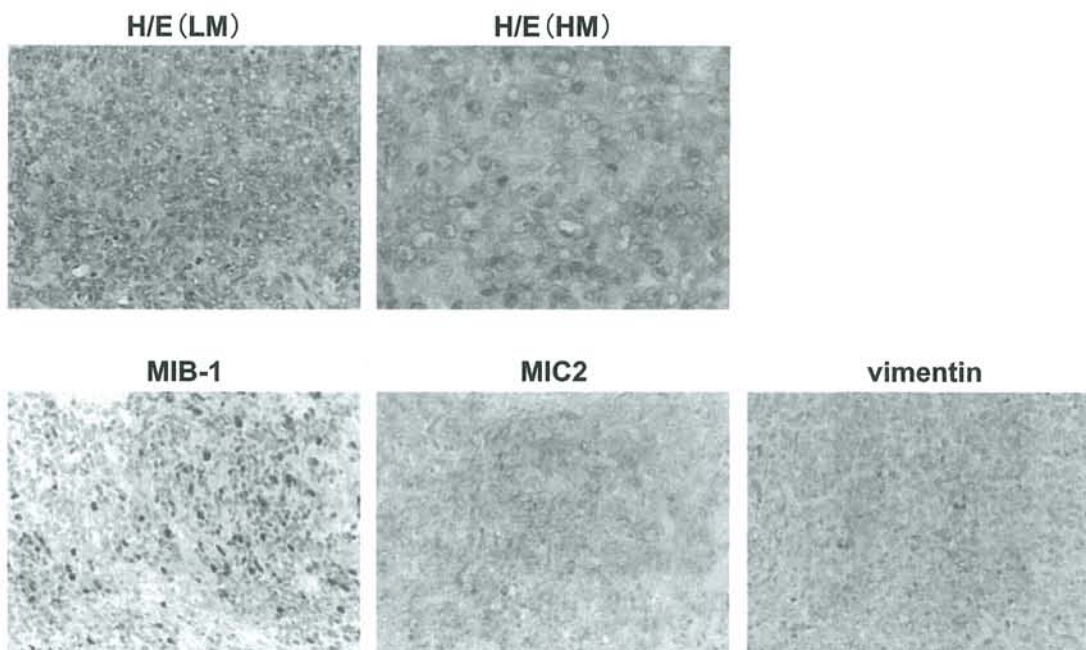


Fig.2

Microphotographs of the resected tumor. The tumor cells comprised of mostly “blue cells” with round nuclei carrying prominent nucleoli. No specific microstructures were evident. MIB-1 staining index exceeded more than 50% at the highly proliferative areas. The tumor cells were positive for both MIC2/CD99 and vimentin...

入院後経過：頭蓋底硬膜付近より発生した高い増殖能を持つsmall round cell tumorであり、MIC2 (CD99) 陽性腫瘍である事、vimentin染色、PAS染色、NSE陽性であり、GFAPを含めたその他のマーカーが陰性であることからpPNETと診断し、2004年2月18日より鞍上部、小脳テント病変に対し、局所放射線療法(60Gy)を施行した。放射線照射後、照射部位病変の消失を認めたが、照射野外の左頭頂葉部硬膜下に髄膜播種性小病変が出現した。合併する水頭症に対しては2月25日L-Pshunt術施行し、自立生活が可能となった。化学療法は軟部肉腫に使用されているprotocolのひとつであり、軟部肉腫に対するkey drugであるdoxorubicinとifosfamideを含むMAID療法(mesna(2000mg/m²x4)+Dox(20mg/m²x3)+IFO(2000mg/m²x3)+DTIC(300mg/m²x3)}¹⁾をG-CSFの予防的投与を併用し施行した。投与量は60歳という年齢を考慮して50%減量とした。5月18日より1コース目を施行し、9月8日より2コース目を施行した。副作用としてはgrade3の好中球減少、grade1貧血、grade2肝機能障害が認められたが、特殊な治療は要さなかった。左頭頂葉部の硬膜下髄膜播種性病変は消失し、初発部位のトルコ鞍近傍および小脳テント切痕部の腫瘍もほぼ消失した。しかし、新たに腰椎(L2~3)硬膜内に播種性病巣が出現し、同部に対し9月21日より局所放射線療法(46Gy)を施行した。腰椎部病変は軽度縮小し、以後現在まで再増大を認めていない。新規播種病巣は認めたものの、

明らかな治療反応性が認められた病巣があったため、10月20日よりMAID療法(50%減量)3コース目、12月1日よりMAID療法(40%投与量)4コース目を施行した。副作用としては、grade3の好中球減少、grade1血小板減少、grade1貧血、grade3肝機能障害が認められた。4コース終了後、左小脳、大脳鎌に播種性病変が出現したため、12月22日に両病変に対しLINACによるstereotactic radiosurgery(SRS)を辺縁線量25Gyで施行し、両病変とも消失(CR)した(Fig.3)。しかし、2005年1月には左sylvius裂内に新たに播種性病変が出現し、増大傾向が明らかなため、second lineの化学療法としてEwing sarcomaに対するVAIA療法{VCR(1.5mg/m²x4)+Dox(30mg/m²x4)+IFO(3000mg/m²x6)+ActD(0.5mg/m²x3)}²⁾を改変したmodified VAI療法{VCR(1.5mg/m²x3)+Dox(30mg/m²x2)+IFO(3000mg/m²x2)}を2005年3月10日より施行した。副作用として約1週間遷延するgrade4の好中球減少及びgrade2の血小板減少を認め、積極的支持療法を要したが、画像上病巣は軽度の縮小を認めたに過ぎず、治療反応性は良好ではなかった。modified VAI療法施行中水頭症の増悪認めたが、治療後のADLの改善に伴い自然軽快した。自宅退院後、左sylvius裂の残存病巣が急速に増大したため、既照射範囲内ではあったが、6月7日にLINAC SRS(18Gy)を施行し、同病巣は著明に縮小、現在も入院加療中である。

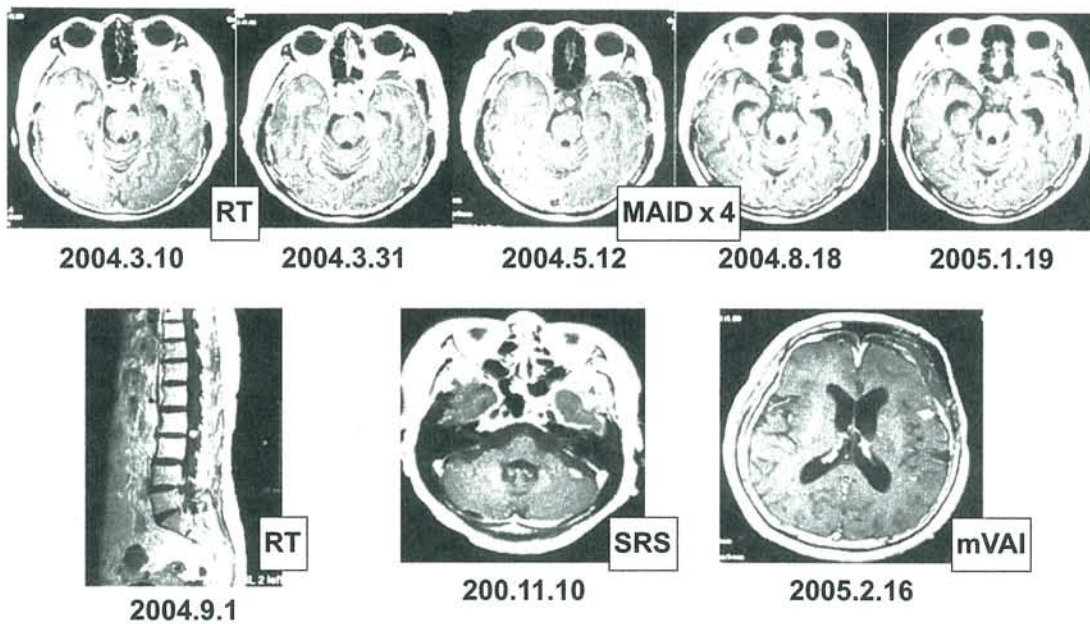


Fig.3

Serial postoperative MR images and the applied adjuvant therapies.

【考察】

Supratentorial PNETはHart&Earleが小児の脳半球に発生する未分化な神経外胚葉性細胞からなる腫瘍として提唱したが³⁾、近年中枢神経系から発生した腫瘍(central nervous system PNET; cPNET)と末梢神経や軟部組織から発生する末梢性PNET(pPNET)とに分類する概念が提唱されていた⁴⁾。pPNETは軟部組織に発生するESと同一範疇のsmall round cell tumor群を形成し、臨床病理学的に近縁疾患とされ、新WHO分類(2002)でもES/pPNET groupとして包括されている。pPNETは、比較的男子に多く、若年者に好発し、30歳以上では稀である。長幹骨骨幹端に好発し、頭蓋原発は稀とされている。病理所見としては、中型類円形の核を持ち、核細胞比が高く、H/E染色にてhematoxylinに良く染まり、肉眼的には青く見えることから組織全体としていわゆるblue cell tumorの像を呈する。PAS染色が陽性であることやHomer-Wright rosettesが認められることもある。免疫組織化学的にはvimentin陽性やNSEが陽性となることが多いが、synaptophysinやchromogranin Aは陰性である。特徴的な所見は、MIC2抗原(CD99)が97%で腫瘍細胞膜に陽性となることで、画像所見や病理組織像が類似する他の頭蓋内腫瘍で鑑別が通常困難なcPNET, medulloblastoma, pineoblastoma, neuroblastomaではMIC2は陰性となることから鑑別診断に有用とされている^{5,6)}。ES/pPNET腫瘍のほとんどで染色体転座(t(11;22)(q24;q12))を伴うキメラ遺伝子EWS/FLI1をはじめとする特異的fusion geneの存在が明らかとされ、その証明が確定診断上重要とされている(WHO 2002)。

鑑別診断としては、その他のblue tumorである、lymphoma, embryonal/alveolar rhabdomyosarcoma, undifferentiated small round cell sarcoma, neuroblastoma, Wilms' tumor, desmoplastic small cell tumor, small cell osteosarcoma, mesenchymal chondrosarcomaや、その他のMIC2/CD99陽性腫瘍であるIslet cell/carcinoid tumors, thymoma/thymic carcinoma, ependymoma, glioblastoma, leiomyosarcoma, fibrosarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, synovial sarcoma, malignant fibrous histiocytomaなどが挙げられている。今回の症例では、確定診断上重要なEWS-FLI1キメラ遺伝子の証明は腫瘍検体量が不十分なため検索できなかったが、免疫組織化学所見にてNSE陽性、vimentin陽性、PAS染色陽性で、リンパ球系や上皮系マーカーは陰性であった上に、MIC2/CD99が陽性となった頭蓋底硬膜付近から発生したblue cell tumorであり、頭蓋内に発生しうる上記鑑別診断が必要な腫瘍に該当するものが無いことから、pPNETと診断された。

cPNETは予後が極めて不良であり、集学的治療が行われても生存期間が1年に満たないことが多いとされている⁷⁾。一方、頭蓋外に発生するES/pPNETでは、転移なしの症例で5年生存率が65%、転移のある症例では35%、予後因子としてstage分類、腫瘍局在、大きさが挙げられており、診断時に転移があり、骨盤に発生し、大きい腫瘍が予後不良因子であり⁸⁾、type 1のEWS/FLI1キメラ遺伝子(EWSのexon 7とFLI1のexon 6のfusion)の存在は他のタイプのfusion geneと比べ予後良好とされている⁹⁾。しかし、頭蓋内に発生す

るpPNETはまとまった報告のない比較的稀な疾患であり¹⁰⁻¹⁵⁾、一般に中枢神経系腫瘍が他臓器腫瘍に比べ治療が困難であることを考慮すると、予後不良の可能性もある。

ES/pPNETは易転移性の腫瘍であり、手術の他に強力な全身化学療法が施行される。また放射線治療は切除が不能あるいは部分切除の場合や局所に進展する悪性の場合に主として行われている¹⁶⁾。化学療法としては、VACA (VCR+Dox+CPA+ActD)、VAC (VCR+ActD+CPA)、IFO単独、MAID (mesna+Dox+IFO+DTIC)や、予後不良群に対しては更にAI (Dox+IFO)、VAIA (VCR+Dox+CPA+ActD)、VDC-IE (VCR+Dox+CPA/IFO+ETO)の併用療法が使用されている。頭蓋内PNETに対しては標準的治療法が確立しておらず、大脳半球性cPNETでは、近縁疾患であるmedulloblastomaに対する治療法に準じた治療法、即ち手術による摘出後、全脳・全脊髄照射に化学療法の併用が試みられているが、頭蓋内pPNETへも同様の治療が施行された報告が散見される。宇都宮らは前頭蓋底硬膜から発生したpPNETの小児例に対し開頭術による摘出後、全脳全脊髄照射とICE (IFO+CDDP+Eto)療法を併用し、2年間再発を認めていないと報告している¹⁵⁾。

今回の症例では発症時より多発性病変であり、また頭蓋底硬膜に浸潤性に発育していたことから手術による根治的治療を得ることは極めて困難であり、補助療法として放射線・化学療法を施行した。放射線治療としては、60歳という年齢を考慮して全脳全脊髄照射は行わず、トルコ鞍近傍からテント切痕部の播種性病巣を含むやや広範な局所照射を施行した。照射野内の病巣はいずれも良好な反応を示し、ほぼCRの状態が得られた。しかしESでは遠隔転移の頻度も高く、予後不良因子となっているため、化学療法による全身治療の必要性が高いと考えられ、ESを含めた軟部肉腫に対するプロトコルの一つであるMAID療法を施行した¹⁾。これらの併用化学療法は通常若年者のES症例に施行されることが多く、本症例ではやはり高齢であることから投与量を半量に減量し、投与直後からG-CSFの予防投与を施行した。局所放射線治療の照射野外の左頭頂部に出現した播種性病巣はMAID療法のみによりCRとなったが、腰髄部、小脳、大脳鎌に次々と新規播種性病巣が出現し、再発・播種予防効果は不十分であったと考えられる。これらの新規病巣に対しては腰髄部は局所分割照射を、その他の部位にはSRSを施行し、いずれもPR~CRと治療反応がみられた。更にその後出現した左sylvius裂内病巣には、ESに対するCESS86臨床試験で使用されたVAIA療法を改変したmodified VAI療法を50%投与量で施行したが、著明な骨髄抑制が認められたにもかかわらず、十分な腫瘍縮小効果は得られなかった²⁾。即ち、本症例では、放射線治療は明らか

に局所制御効果を認めたが、照射野以外の播種予防効果はみられず、化学療法は一応の治療効果も認めるものの、期待される予防効果は不良であった。その原因として、年齢による減量と、治療間隔が本来の設定である3週間ではなく1ヶ月半から3ヶ月以上とdose intensityがかなり低い治療となったことが考えられる。しかし、減量・G-CSFの予防的投与にもかかわらずgrade3以上の高度の骨髄抑制を伴ったことから、投与量の増量や期間短縮はADLの維持や安全性の観点から施行困難と判断された。また、水頭症コントロールという他の要因が関与した事も治療に影響を与えたと考える。Retrospectiveに検討すると、腫瘍の良好な制御を得るためには、やはり術後の全脳全脊髄照射と可及的範囲での化学療法が必要であった可能性が考えられた。

【まとめ】

傍トルコ鞍部、テント切痕部に初発した頭蓋内pPNETが疑われた高齢の一例を経験した。補助療法として放射線局所照射に加え、ESを含む軟部肉腫に対する併用化学療法を施行した。各々一定の成果を挙げたが、再発、播種予防効果に対しては不十分であった。頭蓋内pPNETは中枢神経系に広範な播種性病巣を来しやすく、予後不良な疾患の可能性が考えられ、全脳全脊髄照射や強力な化学療法を含む集学的治療が生存期間の延長に必要であると考えられたが、高齢者の場合は困難なことが多く、治療方針については更なる検討を要する。

【文献】

- 1) Bui BN, Chevallier B, Chevreau C, Krakowski I, Peny AM, Thyss A, Maugard-Louboutin C, Cupissol D, Fargeot P, Bonichon F, et al.: Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol* 13 : 2629-2636, 1995
- 2) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, Winkelmann W, Exner GU, Kotz R, Amann G, Dockhorn-Dworniczak B, Harms D, Muller-Weihrich S, Welte K, Kornhuber B, Janka-Schaub G, Gobel U, Treuner J, Voute PA, Zoubek A, Gadner H, Jurgens H : Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 19 : 1818-1829, 2001
- 3) Hart MN, Earle KM: Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer* 32 : 890-897, 1973
- 4) Dehner LP: Peripheral and central primitive neuroectodermal tumors. A nosologic concept

- seeking a consensus.
Arch Pathol Lab Med 110 : 997-1005, 1986
- 5) Ishii N, Hiraga H, Sawamura Y, Shinohe Y, Nagashima K : Alternative EWS-FLI1 fusion gene and MIC2 expression in peripheral and central primitive neuroectodermal tumors. Neuropathology 21 : 40-44, 2001
 - 6) Ambros IM, Ambros PF, Strehl S, Kovar H, Gadner H, Salzer-Kuntschik M : MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration. Cancer 67 : 1886-1893, 1991
 - 7) 松谷雅生 : New Lecture 3 / 脳腫瘍, 第2版, 篠原出版, 東京, pp158-163, 1996
 - 8) Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, Gebhardt MC, Dickman PS, Perlman EJ, Meyers PA, Donaldson SS, Moore S, Rausen AR, Vietti TJ, Miser JS : Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med 348 : 694-701, 2003
 - 9) de Alava E, Kawai A, Healey JH, Fligman I, Meyers PA, Huvos AG, Gerald WL, Jhanwar SC, Argani P, Antonescu CR, Pardo-Mindan FJ, Ginsberg J, Womer R, Lawlor ER, Wunder J, Andrulis I, Sorensen PH, Barr FG, Ladanyi M : EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. J Clin Oncol 16 : 1248-1255, 1998
 - 10) Niwa J, Shimoyama N, Takahashi Y : Primitive neuroectodermal tumor involving the frontal skull base in an infant. Childs Nerv Syst 17 : 570-574, 2001
 - 11) Dedeurwaerdere F, Giannini C, Sciò R, Rubin BP, Perilongo G, Borghi L, Ballotta ML, Cornips E, Demunter A, Maes B, Dei Tos AP : Primary peripheral PNET/Ewing's sarcoma of the dura : a clinicopathologic entity distinct from central PNET. Mod Pathol 15 : 673-678, 2002
 - 12) Antunes NL, Lellouch-Tubiana A, Kalifa C, Delattre O, Pierre-Kahn A, Rosenblum MK : Intracranial Ewing sarcoma/'peripheral' primitive neuroectodermal tumor of dural origin with molecular genetic confirmation. J Neurooncol 51 : 51-56, 2001
 - 13) Papotti M, Abbona G, Pagani A, Monga G, Bussolati G : Primitive Neuroectodermal Tumor of the Meninges : An Histological, Immunohistochemical, Ultrastructural, and Cytogenetic Study. Endocr Pathol 9 : 275-280, 1998
 - 14) Katayama Y, Kimura S, Watanabe T, Yoshino A, Koshinaga M : Peripheral-type primitive neuroectodermal tumor arising in the tentorium. Case report. J Neurosurg 90 : 141-144, 1999
 - 15) Utsunomiya A, Uenohara H, Suzuki S, Shimosaka S, Numagami Y, Nishimura S, Nishino A, Suzuki H, Sakurai Y : [A case of peripheral-type primitive neuroectodermal tumor arising in the dura mater at the frontal base]. No To Shinkei 56 : 237-241, 2004
 - 16) Thomas PR, Perez CA, Neff JR, Nesbit ME, Evans RG : The management of Ewing's sarcoma : role of radiotherapy in local tumor control. Cancer Treat Rep 68 : 703-710, 1984

Glomus tumor の手術例

A surgical case of a glomus tumor

自治医科大学 脳神経外科¹⁾、耳鼻科²⁾、血管内治療部³⁾、病理学⁴⁾

五味 玲¹⁾、藤井 博子¹⁾、宮田 貴広¹⁾、阿部 弘一²⁾、
石川 浩太郎²⁾、市村 恵一²⁾、根本 繁³⁾、田中 亨⁴⁾、渡辺 英寿¹⁾

【はじめに】

Glomus tumor は、頸静脈孔周囲や中耳に好発する、緩徐に発育する良性腫瘍で、手術摘出可能だが、血管に富み術中出血のコントロールが難しく、術後下位脳神経障害などの合併症が知られており、治療法の選択に難渋する場合が多い¹⁻³⁾。今回われわれは、術前塞栓術が奏功し摘出し得た glomus tumor の一例を経験した。

【症 例】

35歳女性。平成16年1月耳鳴にて発症。4月に耳閉感、5月に入り動揺性のめまいが出現したため施行した近医での画像所見上、中耳から錐体骨内に腫瘍を認め、当院耳鼻科に紹介受診した。9月経鼓膜の生検をした結果、病理所見 (Fig.1) では、血管と親和性のある顆粒状の胞体を有する細胞が、間質によって分離されながら集簇して存在しており、chromogranin, CD56, synaptophysin に陽性で、paraganglioma と判断した。その後聴力低下と顔面神経麻痺が進行し、平成

17年1月当科に入院となった。

入院時、一般身体所見上、異常所見を認めない。神経所見では左の聴力低下(40dB)を認め、Weber 試験では左に偏奇、Rinne 試験は左で陰性であった。左顔面神経麻痺はHouse-Brackmann gradeでV、左の胸鎖乳突筋の軽度筋力低下以外には下位脳神経症状は認めなかった。

増強MRIと骨条件CT (Fig.2) では、腫瘍(矢印)は、上方は錐体骨を破壊し内頸動脈(矢頭)に沿って破裂孔まで内頸動脈を取り巻くように存在し、下方は carotid foramen、後方は硬膜までで、硬膜進展はごく軽度と考えられた。血管造影 (Fig.3a-d) では、主に上行咽頭動脈からの腫瘍濃染像が認められ、内頸動脈系からは全く造影されなかった。

治療法は、外科的摘出、放射線治療、血管内治療、あるいはそれらの併用が考えられたが、大きさが長径3.5cmでしかも腫瘍に接して重要な神経が走行する事から、定位放射線治療は難しいと判断した。

Fig.1

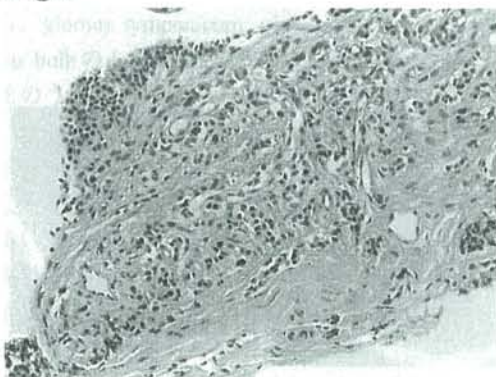
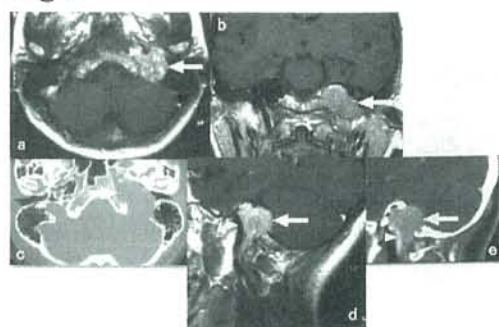


Fig.2



内頸動脈系から全く栄養されていないことから、栄養血管塞栓術を行い摘出を試みることにし、手術3日前にスポンゼルを用いて上行咽頭動脈、後耳介動脈、後頭動脈の胸鎖乳突筋枝の塞栓術を施行した (Fig.3ef)。液体塞栓物質では重要な神経の栄養血管の障害を引き起こす可能性が考えられたためスポンゼルを選択した。術後、腫瘍濃染像は完全に消失し、かつ神経症状の悪化はなかった。

塞栓術の3日後に手術を施行した。体位はsupine lateralで頸部を伸展し、頭部と頸部操作を平行して行い、頸部操作で下位脳神経、内頸静脈、顔面神経を確認した後に乳様突起を削除した。S状静脈洞が閉塞しているために左側頭葉からの静脈は導出静脈によって環流されており、これを損傷しないように心がけた。Fallopian canalを開放し顔面神経のreroutingを行った後に、錐体骨の骨削除を進めた。この段階で腫瘍が露出したが、本来なら血流が豊富で赤みを帯

びた色調の腫瘍は、その中央が塞栓術によって黄白色に変色していた。また腫瘍は静脈洞内に伸展しておらず、圧排のみであった (Fig.4)。硬膜面から腫瘍に入る細かい血管を凝固切離すると、腫瘍はpiece by pieceに摘出してほとんど出血せず、塞栓術が非常に有効であった。ナビゲーションやドップラー血流計で内頸動脈の走行を確認し、腫瘍はその周囲は残して被膜下に摘出し、欠損部に脂肪を充填した。ちなみに、術中出血量は100mlだった。摘出腫瘍の病理像 (Fig.5a) では、一部 viableと考えられる腫瘍の残存が認められた (Fig.5b) が、殆どが壊死に陥っていた (Fig.5c)。

術後の画像所見 (Fig.6) では、腫瘍は内頸動脈周囲を残して被膜下にほぼ摘出されており、神経所見では、聴力は低下したが、顔面神経麻痺は変化なく、前庭機能および下位脳神経障害は認めなかった。

Fig.3

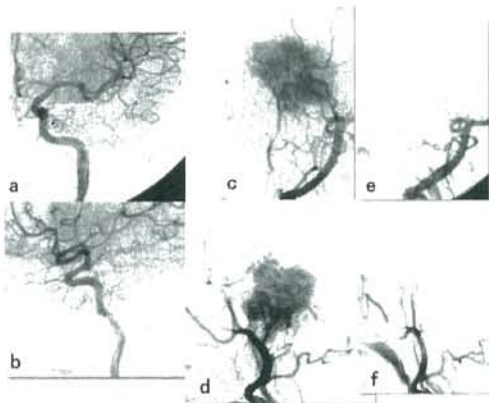


Fig.4

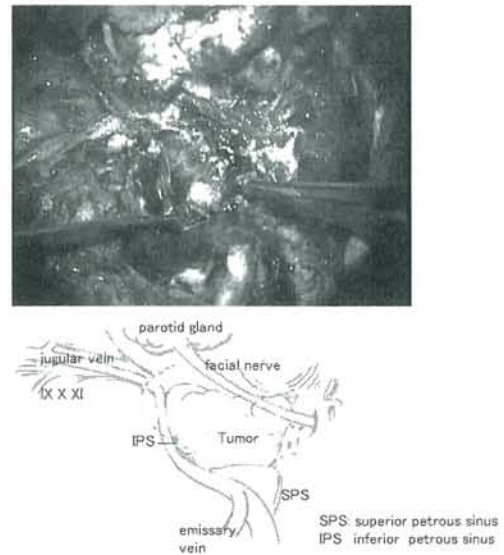


Fig.5

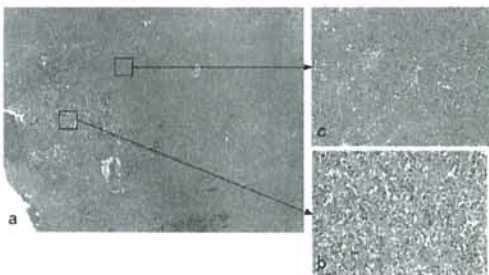
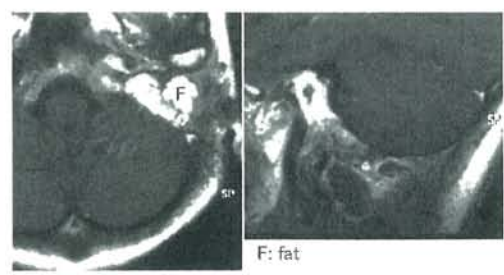


Fig.6



【考察】

Glomus tumor は、頸静脈孔周囲や中耳に好発する腫瘍で、核分裂像は低く、緩徐に発育する。主要症状は聴力障害(耳管閉塞による伝音性難聴、迷路の浸潤による感音性難聴)、拍動性耳鳴り、動揺性めまい、下位脳神経症状、側頭骨内の障害による顔面神経麻痺などとされる。手術摘出は可能だが、非常に血管に富み術中出血のコントロールが難しく、また術後下位脳神経障害などの合併症が起りやすい事が知られている¹⁻³⁾。主に外頸動脈から栄養されることから、術前塞栓術も行われるが、単独での腫瘍コントロールは難しいとされる^{4,5)}。また、液体塞栓物質では重要な神経の栄養血管閉塞による障害が報告されている⁶⁾。定位放射線治療の有効性は近年多く報告されている⁷⁻⁹⁾が、腫瘍増殖抑制効果はあっても縮小効果は期待されないと報告されている。以上から、治療の適応や治療法の選択に難渋する事が多い。

今回の症例で特筆すべき点は、術前塞栓術が非常に有用であった点とその理由である。報告では、術前塞栓術を行っても、必ずしも全ての分枝、特に内頸動脈からの分枝を完全に閉塞できることが困難なため、結局出血のコントロールに難渋することになる⁴⁾。本症例では、腫瘍が完全に内頸動脈を取り囲んでいたにもかかわらず、全く内頸動脈から血流を受けておらず、栄養血管が外頸動脈系からのみであったために、完全に栄養血管を閉塞することができたことが手術操作を容易にした重要な要素であったと思われる。また、スポンゼルによる塞栓術の3日後の腫瘍標本で大半が壊死であることから、血液供給が一時的にでも極端に低下することが本腫瘍細胞にとってcriticalであったとも考えられる。手術合併症の多い腫瘍であることを考えると、今回のように完全な塞栓術が可能であった場合は、塞栓術のみ行い手術をせずに経過観察してもよいのかもしれない。

また、今回の腫瘍のもう一つの特徴として、静脈洞内への進展がなく圧迫していたのみである点がある。Glomus tumor はFischら¹⁰⁾によると発生母地から、glomus tympanicum, glomus hypotympanicumとjuglar bulbのdomeから発生するglomus jugulare, さらにそのうちでも硬膜内進展が優位なものに分類される。通常、脳腫瘍として脳外科医が扱うことが多いのは後者であり、静脈内進展のため静脈洞の結紮を要したり、下錐体静脈洞からの出血に難渋することが多い。本症例は静脈洞進展がなかったことから、腫瘍の進展形式としては内頸動脈に沿った進展を示してはいたが、Fischの分類のglomus hypotympanicumにあたるものであったのかもしれない。このことも、腫瘍の摘出においては重要であったと考える。

【結語】

手術摘出が困難で治療法選択に悩むことが多いglomus tumorでも、血管支配や発生母地によっては、術前塞栓術が非常に有効で、出血に悩まされることなく外科的に摘出しうる症例があることを報告した。

【文献】

- 1) Heilman CB, Robertson JH, Gardner G, Blevins N : Surgical management of glomus jugulare tumors, pp1041-1055 (edited by Schmidek HH : Schmidek and Sweet operative neurosurgical techniques : indication, methods, and results. 4th ed. Chapter 75, WB Saunders, Philadelphia, 2000)
- 2) McGrew B, Jackson CG : Skull base surgery for glomus tumors. Int Congress Series 1259 : 81-89, 2004
- 3) Bulsara KR, Al-Mefty O : Skull base surgery for benign skull base tumors. J Neurooncol 69, 181-189, 2004
- 4) Tikkakoski T, Luotonen J, Leinonen S, Siniluoto T, Heikkila O, Paivansalo M, Hyrynkangas K ; Preoperative Embolization in the management of neck paraganglioma. Laryngoscope 107 : 821-826, 1997
- 5) Tasar M, Yetiser S ; Clinical notes. Glomus tumors : Therapeutic role of selective embolization. J craniofac surg 15 : 497-505, 2004
- 6) Herdman RCD, Gillespie JE, Ramsden R ; Radiology in focus. Facial palsy after glomus tumor embolization. J Laryngol and Otol 107 : 963-966, 1993
- 7) Pollock BE, Foote RL : The evolving role of stereotactic radiosurgery for patients with skull base tumors. J Neurooncol 69 : 199-207, 2004
- 8) Lim M, Gibbs IC, Adler JR Jr, Chang SD : Efficacy and safety of stereotactic radiosurgery for glomus jugulare tumors. Neurosurg Focus 17 : E11, 2004
- 9) Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD : Gamma knife surgery for glomus jugulare tumors : an intermediate report on efficacy and safety. J Neurosurg 102 Suppl : 241-6, 2005
- 10) Fisch U and Mattox D : Microsurgery of the skull base. Thieme Medical Publishers, New York, 1988, pp149-153.

第29回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 日本大学医学部 脳神経外科

吉野 篤緒

E-mail: ayoshino@med.nihon-u.ac.jp

- 主 題
- 1) 間脳下垂体腫瘍における現状と展望
 - 2) 悪性神経膠腫における最新の知見
 - 3) 診断・治療に苦慮した症例

日 時 : 平成17年4月2日(土) 14:00~18:30

場 所 : 東京女子医科大学 総合外来センター 5階 大会議室

住所 : 東京都新宿区河田町 8-1

当日連絡先 : 東京女子医科大学 03-3353-8111(代)

事前連絡先 : 日本化薬㈱ 03-3237-5560

プログラム

I 間脳下垂体腫瘍における現状と展望 Part I (発表 8分 討論 4分) 14:00~14:50

座 長 北里大学医学部 脳神経外科 岡 秀宏

- 1) 下垂体部腫瘍性病変の診断における拡散強調画像の有用性 —SSFSE-DWIとADC値による検討—
昭和大学医学部 脳神経外科 国井紀彦、阿部琢巳、泉山 仁、飯田昌孝、松本浩明、小林信介、和田 晃、
今泉陽一、藤島裕丈、桑名亮輔
- 2) 頭蓋咽頭腫に対する我々のマネージメント
東京医科歯科大学 脳神経外科 サンペトラ・オルテア、脇本浩明、磯谷栄二、前原健寿、青柳 傑、大野喜久郎
- 3) 頭蓋咽頭腫の pituitary stalk 温存手術と転帰
北里大学医学部 脳神経外科 岡 秀宏、宇津木聡、清水 暁、鈴木祥生、近藤宏治、谷崎義徳、藤井清孝
- 4) 症候性ラケ嚢胞の再発に関する検討
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘、魚住洋一、鈴木隆元、大貫 明、宮澤隆仁、加藤 裕、都築伸介、
島 克司

(休憩 10分)

II 特別講演 15:00~15:40

座 長 日本大学医学部 脳神経外科 吉野篤緒

『癌のシステムバイオロジー』

株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所 白石 哲也 先生

III 悪性神経膠腫における最新の知見 (発表 8分 討論 4分) 15:40~16:40

座 長 杏林大学医学部 脳神経外科 永根基雄

- 1) Expression of the apoptosis-related proteins in the peritumoral brain tissue
Tokyo Women's Medical University; Department of Neurosurgery
Mikhail Chernov、Yoshihiro Muragaki、Osami Kubo、Tomokatsu Hori
- 2) MRSによる悪性脳腫瘍の治療方針決定
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科
吉田泰之、田中克之、橋本卓雄、松沢源志、森嶋啓之、大島幸亮、池田律子
- 3) Malignant astrocytomaにおける広範囲切除の意義
日本大学 脳神経外科 荻野暁義、太田 隆、三原千明、横山貴一、渡辺学郎、吉野篤緒、片山容一
- 4) 陽子線とエックス線を併用した高線量照射後における膠芽腫の病理組織学的変化
筑波大学付属病院脳神経外科¹⁾、筑波大学大学院人間総合科学研究科・機能制御医学専攻・脳神経外科²⁾、
同・先端応用医学専攻・放射線腫瘍科・陽子線医学利用研究センター³⁾
佐藤允之¹⁾、坪井康次²⁾、山本哲哉²⁾、高野晋吾²⁾、津田恭治¹⁾、松村 明²⁾、
井垣 浩³⁾、徳植公一³⁾、秋根康之³⁾

5) 遺伝学的診断に基づいた神経膠腫の化学療法

慶應義塾大学医学部 脳神経外科¹⁾、川崎市立川崎病院 脳神経外科²⁾
廣瀬雄一¹⁾、佐々木光²⁾、大場茂生¹⁾、吉田一成¹⁾、河瀬 斌¹⁾

(休憩 15分)

IV 間脳下垂体腫瘍における現状と展望 Part II (発表 8分 討論 4分)

16:55~17:45

座長 昭和大学医学部 脳神経外科 阿部 琢巳

1) 非機能性下垂体腺腫術後の下垂体機能の回復

防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘

2) 内視鏡下経鼻の下垂体腺腫摘出術における手術器械の検討

自治医科大学 脳神経外科¹⁾、耳鼻咽喉科²⁾ 小林伸行¹⁾、渡辺英寿¹⁾、市村恵一²⁾

3) 間脳下垂体腫瘍に対する経鼻的摘出術の現状と展望

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科 川俣貴一、田中雅彦、久保長生、堀 智勝

4) プロラクチノーマに対する Cabergoline の治療効果(第二報)

昭和大学医学部 脳神経外科 飯田昌孝、阿部琢巳、泉山 仁、国井紀彦、松本浩明、小林信介、
和田 晃、今泉陽一、藤島裕丈、桑名亮輔

V 診断・治療に苦慮した症例 (発表 7分 討論 3分)

17:45~18:30

座長 日本大学医学部 脳神経外科 渡辺 学郎

1) Multi-focal に発生した glioblastoma の一例

帝京大学溝口病院 脳神経外科 饒波正博、平田雅文、中根 一、中山比登志

2) 小児脳幹部悪性グリオーマの一例

旭川医科大学 脳神経外科 程塚 明

3) 頭蓋内 peripheral PNET に対する放射線化学療法の経験

杏林大学医学部 脳神経外科¹⁾、同病理学²⁾、公立阿伎留病院 脳神経外科³⁾
田中雅樹¹⁾、永根基雄¹⁾、大西晶子¹⁾、中村正直¹⁾、永山和樹¹⁾、
脊山英徳³⁾、伊藤宣行³⁾、藤岡保範²⁾、塩川芳昭¹⁾

4) glomus tumor の手術例

自治医科大学 脳神経外科¹⁾、耳鼻科²⁾、血管内治療科³⁾
五味 玲¹⁾、藤井博子¹⁾、宮田貴広¹⁾、石川浩太郎²⁾、阿部弘一²⁾、
市村恵一²⁾、根本 繁³⁾、渡辺英寿¹⁾

* 参加費として、受付で1,000円頂きます

* ご参加の先生方は、日本脳神経外科専門医クレジット(3点)を取得できます

共催：ニューロ・オンコロジーの会
日本化薬株式会社

ニューロ・オンコロジーの会 (第1回～第29回)

第1回	開催日	H3.4.13(土)
	世話人	東京大学医学部脳外科・松谷雅生
	テーマ演題	再発髄芽腫の治療
	講演	再発髄芽腫の治療(熊本大脳神経外科・生塩之敬)
	特別講演	最近の癌遺伝子と癌抑制遺伝子研究の展開(国立がんセンター研究所・口野嘉幸)
第2回	開催日	H3.12.14(土)
	世話人	東京女子医大脳神経センター脳神経外科・久保長生
	テーマ演題	再発神経膠腫の診断と治療
	教育講演	再発神経膠腫の診断-脳放射線壊死との鑑別に於いて-(筑波大脳神経外科・吉井与志彦)
	特別講演	癌化学療法の進歩-基礎から臨床(国立がんセンター・西條長宏)
第3回	開催日	H4.4.11(土)
	世話人	順天堂大脳神経外科・佐藤潔
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望
	教育講演	悪性グリオーマに対する β -Interferon療法(獨協大脳神経外科・永井政勝)
	特別講演	癌免疫療法の基礎と臨床-今後の展開(東北大薬学部衛生化学・橋本嘉幸)
第4回	開催日	H4.12.12(土)
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ演題	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery(国立がんセンター放射線治療部・秋根康之)
	特別講演	悪性髄膜腫瘍(九州大脳神経外科・福井仁士)
第5回	開催日	H5.4.10(土)
	世話人	国立がんセンター脳神経外科・野村和弘
	テーマ演題	転移性脳腫瘍の診断と治療
	特別講演	人がんの発生と進展にかかわる癌抑制遺伝子(国立がんセンター生物学部長・横田 純)
第6回	開催日	H5.12.11(土)
	世話人	群馬大学脳神経外科・田村 勝
	テーマ演題	CNS Lymphomaの診断と治療
	教育講演	松果体実質腫瘍の病理(群馬大第一病理・中里洋一)
第7回	開催日	H6.4.9(土)
	世話人	帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科・長島 正
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療
	教育講演	癌遺伝子治療の現状と今後の展望-悪性グリオーマ治療を中心に-(国立がんセンター研究所生物物理部・口野嘉幸)
	教育講演	悪性グリオーマに対する放射線治療の実際(日本大学医学部放射線科・田中良明)
第8回	開催日	H6.12.10(土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋 弘
	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍のcell kineticsと免疫(関西医科大学脳神経外科・河本圭司)
第9回	開催日	H7.4.15(土)
	世話人	順天堂大学脳神経外科・新田泰三
	テーマ演題	悪性グリオーマの手術に関する問題点
	教育講演	肝臓外科手術の進歩(東京大学第2外科・幕内雅敏)
	特別講演	癌免疫の進歩(順天堂大学脳神経外科・奥村 康)
第10回	開催日	H7.12.9(土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-201SPECTによる腫瘍診断-脳腫瘍への応用を含めて-(金沢大学医学部核医学科・利波紀久)
教育講演	DNA修復と神経系(放射線医学総合研究所・佐藤弘毅)	

第11回	開催日	H8.4.6(土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科・久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法ー各施設のプロトコールについてー
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・橘 敏明)
	教育講演	感受性試験を基にした脳腫瘍の化学療法(金沢大学がん研究所化学療法部・田中基裕)
第12回	開催日	H8.12.7(土)
	世話人	昭和大学脳神経外科・松本 清
	テーマ演題	高齢者(70歳以上)の髄膜腫に対する治療
	一般演題	高齢者の脳腫瘍治療における現況
	教育講演	良性脊髄腫外腫瘍の治療の問題点について・・・特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について・・・ (東京都立神経病院脳神経外科・高橋 宏)
教育講演	脳腫瘍におけるアポトーシスの意義(佐賀医科大学脳神経外科・田淵和雄)	
第13回	開催日	H9.4.12(土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科・大谷光弘
	テーマ演題	Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて
	特別講演	Low grade gliomaの興味ある症例 T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH・河上 裕)
第14回	開催日	H9.12.13(土)
	世話人	東京医科大学脳神経外科・秋元治朗
	テーマ演題	神経細胞系腫瘍の臨床
	特別講演	再発悪性グリオーマに対する治療選択 癌化学療法の分子標的ー耐性とアポトーシスー(東京大学分子細胞生物学研究所・鶴尾 隆)
第15回	開催日	H10.4.11(土)
	世話人	東邦大学脳神経外科・柴田家門
	テーマ演題	脳室内腫瘍の治療選択
	特別講演	脳腫瘍(原発・再発)に対する新しい治療の試み 変異型ウィルスを応用した脳腫瘍の遺伝子治療(慶應義塾大学生理学教室・矢崎貴仁)
第16回	開催日	H10.12.12(土)
	世話人	自治医科大学脳神経外科・篠田宗次 増沢紀男
	テーマ演題	グリオーマ治療耐性とその対策
	特別講演	悪性グリオーマ gradeIII の治療方針 アデノ随伴ウイルス(AAV)を利用した遺伝子導入法とその遺伝子治療への応用 (自治医科大学 血液学講座・遺伝子治療研究部・小澤敬也)
第17回	開催日	H11.4.10(土)
	世話人	東京大学脳神経外科・藤巻高光
	テーマ演題	転移性脳腫瘍とどう闘うか
	特別講演	ependymomaの臨床像・その他 悪性脳腫瘍髄腔内播種に対する髄腔内化学療法(熊本大学脳神経外科・河内正人)
第18回	開催日	H11.12.11(土)
	世話人	横浜市立大学医学部附属浦舟病院脳神経外科・林 明宗
	テーマ演題	その他の稀な腫瘍(1) 脊髄(髄内)腫瘍 (2) 母斑症(Phacomatosis)に合併する脳腫瘍
	特別講演	QOLを重視したグリオーマの治療 本邦における von Hippel-Lindau 病の実態と遺伝子異常: 遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム (高知医科大学泌尿器科・執印太郎)
	特別講演	悪性リンパ腫の治療ー自施設の経験を中心にー(神奈川県立がんセンター第四内科・児玉文雄)
第19回	開催日	H12.4.8(土)
	世話人	千葉県がんセンター脳神経外科・大里克信
	テーマ演題	小児悪性脳腫瘍の診断と治療: 症例報告も含む
	特別講演	グリオーマに対する放射線照射範囲と照射法についての工夫: 有用性と副作用
	特別講演	その他、最近経験した興味ある症例について 神経芽細胞腫における発がんと進展の分子機構(千葉県がんセンター生化学研究部・中川原 章)

第20回	開催日	H12.12.9(土)
	世話人	東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科・堀 智勝
	テーマ演題	治療に難渋している脳腫瘍症例の検討
	テーマ演題	脳腫瘍に対するバイオセラピーの現状
	テーマ演題	その他、「脳腫瘍全般に関する一般演題」
	教育講演	脳腫瘍の遺伝子治療の現状(ハーバード大学マサチューセッツ総合病院脳神経外科・藤堂具紀)
	教育講演	高活性キラーリンパ球の誘導培養法と脳腫瘍の細胞療法を試み(理化学研究所細胞開発銀行・大野忠夫)
第21回	開催日	H13.4.14(土)
	世話人	北里大学 脳神経外科・岡 秀宏
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する治療の現状と将来への展望
	テーマ演題	脳腫瘍診断および治療における血管内手術の貢献
	テーマ演題	症例検討(診断および治療に難渋した症例)
教育講演	「悪性グリオーマ特異的レトロウイルスベクターの開発と遺伝子治療(高知医科大学脳神経外科・清水恵司)	
第22回	開催日	H13.12.15(土)
	世話人	千葉大学大学院医学研究院神経統御学(脳神経外科) 岩立康男
	テーマ演題	Low grade astrocytomaに対する治療戦略
	テーマ演題	遺伝子診断の臨床への貢献
	テーマ演題	脳腫瘍全般に関する一般演題
特別講演	ゲノムの定量的解析:SNPアレル頻度定量とマイクロサテライトを用いた脳腫瘍の客観的LOH評価 (九州大学生体防御医学研究所・林 健志)	
第23回	開催日	H14. 4. 13(土)
	世話人	杏林大学医学部 脳神経外科教室 永根 基雄
	テーマ演題	悪性脳腫瘍治療における新規分子標的
	テーマ演題	原発性悪性脳腫瘍に対する radiosurgery — 適応と治療効果
	テーマ演題	診断/治療に難渋した症例
	教育講演 I	「抗癌剤耐性のメカニズム — up to date」(国立がんセンター研究所 薬効試験部 室長西尾 和人)
教育講演 II	「脳腫瘍のMRI診断」(杏林大学 放射線科 助教授 土屋 一洋)	
第24回	開催日	H14.12.14(土)
	世話人	東京慈恵医科大学DNA医学研究所悪性腫瘍治療研究部 菊池哲郎
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する治療戦略—各施設における工夫—
	テーマ演題	症例検討(診断および治療に難渋した症例)
特別講演	「癌免疫遺伝子治療の臨床開発」(東京大学医科学研究所 先端医療研究センター外科 教授 田原秀晃)	
第25回	開催日	H15.4.12(土)
	世話人	筑波大学臨床医学系脳神経外科、人間総合科学研究科 坪井康次
	テーマ演題	胚細胞腫の診断と治療
	テーマ演題	診断、治療に苦慮した症例
教育講演	「血管新生における低酸素応答転写因子HIF-2 α の機能解析」 (筑波大学基礎医学系、先端学際領域研究センター 助教授 大根田 修)	
第26回	開催日	H15.12.13(土)
	世話人	防衛医科大学校脳神経外科 苗代 弘
	テーマ演題	悪性神経膠腫の治療に関する明るい話題
	テーマ演題	診断、治療に苦慮した症例
	教育講演	「悪性腫瘍とER stress」(東京大学分子細胞生物学研究所 新家一男)
教育講演	「神経膠腫のMRI診断」(防衛医科大学校放射線科 徳丸阿耶)	
第27回	開催日	H16.4.17(土)
	世話人	聖マリアンナ医科大学脳神経外科 田中克之
	テーマ演題	悪性神経膠腫における手術療法の役割
	テーマ演題	悪性脳腫瘍における在宅療法の現状
	テーマ演題	診断・治療に苦慮した症例
	教育講演	『抗がん剤の臨床薬理』(国立がんセンター東病院 化学療法科 南 博信)
教育講演	『小児癌化学療法の現状と問題点』(聖マリアンナ医科大学 小児科 木下 明俊)	

第28回	開催日	H16.12.4(土)
	世話人	東京医科歯科大学脳神経外科 脇本浩明
	テーマ演題	悪性脳腫瘍の治療成績は改善しているか
	テーマ演題	脳腫瘍に対する『分子脳神経外科』の現状と展望
	教育講演	『がんのトランスレーショナル・ゲノミクス』 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野 教授 稲澤 譲治)
第29回	開催日	H17.4.2(土)
	世話人	日本大学脳神経外科 吉野篤緒
	テーマ演題	悪性神経膠腫における最新の知見
	テーマ演題	間脳下垂体腫瘍における現状と展望
	教育講演	『癌のシステムバイオロジー』(株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所 白石 哲也)

ニューロ・オンコロジーの会 会則

(Neuro-Oncology Conference)

第一章 名称

第1条 本会は、ニューロ・オンコロジーの会 (Neuro-Oncology Conference) と称する。

第二章 目的および事業

第2条 本会は、脳腫瘍における日常臨床上の問題点を討議し、脳腫瘍症例の診断と治療の向上とわが国における neuro-oncology の発展を目的とする。

第3条 本会は、前条の目的を達成するため以下の事業を行う。

- (1) 研究会の開催
- (2) 研究会発表記録等の出版、発行
- (3) 関連学術団体との連絡および協力
- (4) その他、本会の目的を達成するために必要とされる事業

第三章 会員

第4条 本会は、会員および賛助会員によって構成される。

- (1) 会員は、本会の対象領域に関心を持つ医師および医療従事者とする。
- (2) 賛助会員は、本会の目的に賛同する個人または団体とする。

第四章 世話人会及び役員

第5条 会員の中から世話人を選出し、世話人会を開催する。世話人会は、世話人の1/2以上の出席(含委任状)により成立する。議決は、委任状を含む世話人の半数以上の同意をもって決する。世話人会は下記の役員を選出する。代表世話人は、本会の代表として会を統括し、必要な会議を招集する。

代表世話人	若干名
世話人	若干名
会計	1名
会計監事	1名

第五章 研究会の開催

第6条 研究会は、年2回の開催とする。

第7条 研究会は、世話人会で選出された会長が主催する。

第8条 研究会は、各回毎“テーマ”を決め、以下の内容にて行う。

- (1) 症例検討
- (2) 基礎および臨床研究
- (3) 教育講演または特別講演

第9条 研究会を開催するにあたり参加費を1,000円徴収する。

第六章 会計及び事務局

第10条 本会の運営は、研究会の参加費およびその他の収入をもってこれにあてる。

第11条 本会の収支決算書は、会計が作成し、会計監査が監査し、その結果を世話人会に報告し、承認を得る。

第12条 本会の事務局は、東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科内に設置する。

第七章 細則

第13条 本会は、日本脳神経外科学会専門医クレジット対象学会の3点が認められている。

第14条 本会則を変更する場合には、世話人会の承認を要する。

第15条 本会則は、平成16年12月4日に改訂され、同日実施される。

ニューロ・オンコロジーの会事務局 (代表世話人 久保長生)

東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科内 TEL 03-3353-8111 (代)

FAX 03-5269-7398

ニューロ・オンコロジーの会 世話人一覧

平成16年12月4日

世話人	施設
秋元 治朗（会計）	東京医科大学付属病院
浅井 昭雄	埼玉医科大学総合医療センター
泉山 仁	昭和大学医学部附属病院
大里 克信	千葉県がんセンター
岡 秀宏	北里大学医学部脳神経外科
菊池 哲郎	東京慈恵会医科大学DNA医学研究所悪性腫瘍部門
久保 長生（代表世話人）	東京女子医科大学病院
篠田 宗次	自治医科大学附属大宮医療センター
洪井 壮一郎	国立がんセンター中央病院
清木 義勝	東邦大学医学部附属大森病院
高橋 弘（会計監事）	日本医科大学附属第二病院
坪井 康次	筑波大学医学部附属病院
長島 正	帝京大学医学部附属市原病院
永根 基雄	杏林大学医学部脳神経外科
苗代 弘	防衛医科大学校脳神経外科
西川 亮	埼玉医科大学付属病院
林 明宗	神奈川県立がんセンター
菱井 誠人	順天堂大学附属順天堂医院
藤巻 高光	帝京大学医学部附属病院
宮上 光祐	駿河台日本大学病院
村垣 善浩	東京女子医科大学病院
吉田 一成	慶應義塾大学病院

編集後記

第29回 ニューロ・オンコロジーの会も無事終了し、Neuro-Oncology Vol 15.No1ができました。

今回の会長は日本大学医学部 脳神経外科 吉野篤緒先生にお願いしました。特別講演は脳外科医でありソニーコンピュータサイエンス研究所の科学者としてご活躍の白石哲也博士に『癌のシステムバイオロジー』と題してご講演をいただきました。内容はシステム生物学から見たがんの特質と治療法で大変興味ある有意義なご講演をしていただきました。詳細はこの機関誌をお読みください。今回の主題も1)間脳下垂体腫瘍における現状と展望 2)悪性神経膠腫における最新の知見 3)診断・治療に苦慮した症例と盛りだくさんで17演題が討議されました。皆様ありがとうございます。

このニューロ・オンコロジーの会は次回の2005年12月には第30回を迎えます。脳腫瘍の診断と治療法は第1回のこの会が行なわれた時期とは15年がたち大いに進歩はしていますが、基本的には大きな差はないと思います。診断、治療、看護および患者支援とまだまだ努力すべき点が多数あります。大きな学会では出来ない議論や新しい試みを行い、すこしでも脳腫瘍で悩む患者ご本人およびご家族の支援が出来るように皆様のご協力を御願います。

第30回は2005年12月3日に国立がんセンター脳神経外科 渋井壮一郎先生の会長で行われます。30回と節目の会です。多数のご参加をお願いします。

Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 15 No1.2005

2005年11月 発行

編集・発行 / ニューロ・オンコロジーの会
(代表世話人: 久保長生)

事務局 〒162-8666

東京都新宿区河田町 8-1

東京女子医科大学 脳神経外科

Tel: 03-3353-8111, Fax: 03-5269-7865

E-mail: okubo@nij.twmu.ac.jp (Kubo Osami, M.D., Ph.D)